

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 1936-1937

N° 33

DÉSÉQUILIBRES ALIMENTAIRES ET NUTRITIFS

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN

présentée et soutenue le Octobre 1937

PAR

RAOUL LECOQ

Docteur en Pharmacie et Docteur ès Sciences naturelles
Pharmacien-Chef de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye

JURY

} MM. Em. PERROT, *Président*,
H. COUTIÈRE, *Professeur*,
Ch. BEDEL, *Agrégé*.

IMPRIMERIE ALENÇONNAISE

Place du Cours

ALENÇON

1937

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 1936-1937

N° 33

DÉSÉQUILIBRES ALIMENTAIRES ET NUTRITIFS

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN

présentée et soutenue le Octobre 1937

PAR

RAOUL LECOQ

Docteur en Pharmacie et Docteur ès Sciences naturelles
Pharmacien-Chef de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye

JURY { MM. Em. PERROT, *Président.*
H. COUTIÈRE, *Professeur.*
Ch. BEDEL, *Agrégé.*

IMPRIMERIE ALÉNÇONNAISE

Place du Cours

ALÉNÇON

1937

PERSONNEL

de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, Doyen, O.   I.
P. LEBEAU, Assesseur, O.   I.
P. DESPORT, Secrétaire,   I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O.   I.	Botanique générale.
PERROT, C.   I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, O.   I.	Zoologie.
LEBEAU, O.   I. Membre de l'Institut.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O.   I.	Chimie analytique.
GORIS, O.   I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O.   I.	Physique.
DAMIENS,   I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O.   I.	Chimie biologique.
SOMMELET,   I.	Chimie organique.
LUTZ,   I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE,   I.	Toxicologie.
LAUNOY, O.   I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O.   I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O.   I. et DELÉPINE, O.   I., membres de l'Institut
et GUERBET,   I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT,   I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O.   I.	Pharmacodynamie.
DELABY,   I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON,   I.	Minéralogie.
BACH,   I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY,   I.	MM. BACH,  I.
PICON,   I.	BEDEL,   I.
MASCRÉ,   I.	RÉGNIER,   I.
FLEURY,   I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL,  I., agrégé, chargé des T. P. de 1^{re} année. Chimie générale.
FLEURY,  I. et REGNIER,  I. : agrégés,
chargés des travaux de Chimie analytique.

SOUÈGES,   I. Micrographie.
LEROUX,   I. Physique.
DEVAL,   I. Microbiologie.
DELABY,   I., PICON,  I. et MASCRÉ,   I. : agrégés,
chargés des travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER,   A.



A MES MAITRES :

M. LE PROFESSEUR EM. PERROT

Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie d'Agriculture
Membre de l'Académie des Sciences coloniales

M. LE PROFESSEUR H. COUTIÈRE

Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*En témoignage de profonde
gratitude et de respectueux
dévouement.*

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES AMIS

En témoignage d'affection.

INTRODUCTION

La difficulté rencontrée dans la réalisation des régimes synthétiques destinés aux animaux de laboratoire devait aboutir, au début du ^{xx}^e siècle, à la connaissance de substances indispensables dont le « manque » ou « carence » entraîne la production de troubles de croissance ou de malnutrition et d'accidents plus ou moins graves qui ont été réunis sous le nom d'*avitaminoses* ou, plus largement, sous le nom de *maladies par carence*.

On établit notamment que la xérophtalmie, la polynévrite, le scorbut, le rachitisme se produisent expérimentalement en l'absence de vitamines spécifiques, les vitamines A, B, C et D ; celles-ci furent alors désignées sous le nom de vitamines anti-xérophtalmique, antinévritique, antiscorbutique, antirachitique.

Mais bientôt, le problème se compliqua. Le besoin de vitamines B (la pluralité du groupe B étant démontrée) apparut lié à la nature et à la composition des glucides de la ration et même, quoique à un degré moindre, à la nature et à la composition des protides et des lipides. Le besoin de vitamine D se montra commandé par l'équilibre minéral du régime.

Mieux encore, la polynévrite fut obtenue en présence de larges proportions de vitamines B, par simple substitution, dans la ration, d'un sucre à un autre sucre, d'une substance azotée à une autre substance azotée, d'un corps gras à un autre corps gras ou par l'introduction de certains produits intermédiaires de la désintégration organique ou encore par ingestion de substances ou de régimes trop rapidement assimilables pour l'intestin. Le scorbut se manifesta malgré l'absorption de jus frais, riches en vitamine C, par addition de substances diéto-toxiques ou par déséquilibre de la fraction minérale du régime. La guérison du rachitisme fut assurée non plus par addition de vitamine D ou par rétablissement de l'équilibre phospho-calcaïque de la ration, mais encore par addition de substances telles que l'iode qui, jusque là, n'avaient pas été mises en cause.

Le problème de l'avitaminose — trop étroit — se trouvait

obligé de céder la place au problème de l'équilibre et du déséquilibre alimentaire et nutritif, beaucoup plus large.

Depuis dix ans déjà, ce problème nouveau a retenu notre attention et nous lui avons consacré une large partie de notre activité. L'importance de ce sujet ne s'est révélée à nous que progressivement et lorsque nous l'abordions pour la première fois en 1927, en collaboration avec M^{me} Randoin, nous étions loin d'en prévoir la généralité (1). C'est seulement ensuite dans notre laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye, que nous en avons défriché les principales voies, aidé en divers points de détail par des collaborateurs que l'amitié ou la sympathie nous envoyait.

Nous pensons que le moment est venu de grouper nos publications fractionnées et de les compléter au moyen de recherches nouvelles en un vaste travail présentant l'ensemble de la question du déséquilibre alimentaire et nutritif.

On saisira ainsi le long chemin parcouru depuis l'époque où, avec M. le Prof. Perrot, nous procédions à l'analyse biologique des farines alimentaires commerciales dites « complètes » (2).

Il nous est agréable de redire à cette occasion tout ce que nous devons à ce Maître, dont nous admirons la grande activité, qui a guidé nos premiers pas dans la voie de la recherche et nous honore de son amitié. Nous le remercions vivement d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

Nous sommes également heureux de compter M. le Prof. Coutière parmi notre jury et de pouvoir lui signifier à nouveau notre admiration et notre grande sympathie.

Nous terminerons, enfin, en rappelant à notre vieil ami, Charles Bedel, dont nous saluons la belle et juste réussite, nos sentiments les plus cordiaux.

Ajoutons que nous n'aurions pu conduire à bien ces longues recherches, nécessitant la mise en œuvre de nombreux animaux et de régimes à base de substances pures ou purifiées de prix élevé, sans les subventions de la Fondation Villemot, de l'Académie des Sciences, et de la Caisse des Recherches du Ministère de l'Education Nationale.

(1) Mme L. Randoin et R. Lecoq : Influence de la nature des glucides alimentaires sur la production d'états polynévritiques aigus, récidivants ou chroniques, obtenus malgré la présence de levure ou d'extraits de levure. « C. R. Ac. Sc. », 1927, 185, p. 1068.

(2) E. Perrot et R. Lecoq : Les farines composées alimentaires et la question des vitamines. « Bull. Sc. pharmacol. », 1921, 28, p. 177.

CHAPITRE PREMIER

AVITAMINOSES ET DÉSÉQUILIBRES

Le problème de l'alimentation a été dominé, au ^{xx}^e siècle, par la *notion de quantité*. On comparait alors volontiers l'organisme vivant comburant les aliments pour les utiliser, à une machine à vapeur transformant l'énergie latente du bois ou du charbon en énergie active. Les savants calculèrent qu'un être vivant d'un poids donné, d'un âge connu et producteur d'un travail déterminé, demande une nourriture équivalente à un nombre défini de *calories* pour subvenir à ses besoins. Ces calories peuvent être produites aux dépens de trois sortes d'aliments différents : les *glucides* ou hydrates de carbone, les *lipides* ou matières grasses, les *protides* ou matières azotées.

La grande loi de l'isodynamie, admise à cette époque, permettait la substitution d'un sucre à un autre sucre, d'un corps gras à un autre corps gras et même d'un sucre à un corps gras, compte tenu de la valeur calorique propre à chacun d'eux. On reconnaissait, toutefois, à la suite des expériences de Magendie (1816), un caractère spécial aux substances azotées (17), quoique leur valeur calorique apparut voisine de celle des sucres. L'organisme, en effet, ne pouvant faire la synthèse des matières azotées, doit les puiser dans ses aliments en quantité suffisante pour assurer la construction et la réparation de ses tissus.

La détermination du *minimum d'azote* indispensable à l'organisme fit l'objet de nombreux travaux sans conclusions réellement pratiques. Ainsi que le constatait Rübner (1897), en conclusion de ses longues recherches, «il n'y a pas *un* mais *plusieurs* minima», avec lesquels toute théorie de la nutrition doit compter (33). Il n'est possible de fixer un minimum d'albumine indispensable qu'autant qu'il est précisé que cette albumine correspond à un aliment déterminé. L'explication de ce phénomène n'a été trouvée qu'après 1900, quand Fischer réussit la synthèse des plus simples molécules d'albuminoïdes, réunissant plusieurs acides aminés (6). La preuve fut dès lors établie que les substances azotées sont

constituées par une véritable mosaïque d'acides aminés, une vingtaine environ.

Les progrès dans l'étude de l'alimentation se trouvèrent liés ensuite à la réalisation de rations artificielles, purifiées, pour les animaux de laboratoire, ainsi que l'avaient d'ailleurs suggéré Magendie, puis Voit (38).

Cette voie nouvelle apparut rapidement semée de difficultés. Essayant d'élever des souris avec des mélanges d'aliments, Willcock et Hopkins (14) constatèrent qu'ils ne pouvaient conserver les animaux en bonne santé plus de quelques jours, quand la fraction azotée de leur nourriture était exclusivement composée de zéine, protéine du maïs, qui ne renferme pas, dans les produits de sa digestion, de tryptophane (acide aminé particulier). Par contre, il suffisait d'ajouter cette substance au régime, pour obtenir aussitôt des survies beaucoup plus longues ; sans qu'on sut toutefois exactement pourquoi les animaux continuaient à dépérir. Le rôle propre de certains acides aminés, pouvant manquer dans certaines substances azotées, se précisa et bientôt à la notion ancienne de quantité se substitua la *notion nouvelle de qualité*.

Parallèlement s'imposa, avec Forster, l'idée des *minéraux indispensable* (7). En outre, Gabriel Bertrand montra qu'à côté des plus importants d'entre eux : phosphore, chlore, calcium, sodium, magnésium, fer, d'autres minéraux : iode, brome, manganèse, cuivre, zinc, sont non moins indispensables, et doivent être fournis, mais seulement en proportions infimes ; c'est pour cette raison qu'il les désigna sous le nom d'*infimements petits chimiques* (1).

C'est en participant à l'étude de ces corps, dans le laboratoire de chimie biologique de l'« Institut Pasteur » de Paris, que Casimir Funk eut, inconsciemment d'abord, l'idée de mettre en évidence et de caractériser des *substances organiques également indispensables à doses infimes* (11). Poursuivant, en 1911, dans le laboratoire de Ch. J. Martin, à l'« Institut Lister » de Londres, l'étude du béribéri expérimental et de son principe curateur, Funk devait aboutir, en effet, à l'isolement de la première de ces substances.

Très répandu dans les pays chauds, le béribéri était déjà apparu à de nombreux observateurs comme lié étroitement à l'alimentation oryzée. En 1897, Eijkman, alors médecin mili-

taire aux Indes néerlandaises, avait noté que le bériberi se manifeste surtout chez les consommateurs de riz glacé (privé de sa cuticule par décortication et glaçage), les consommateurs de riz rouge (ayant conservé sa cuticule) étant moins fréquemment atteints. Une observation faite par hasard, sur les poules de la basse-cour de l'hôpital, montra à cet expérimentateur que les animaux nourris exclusivement de riz glacé contractent une sorte de bériberi expérimental (la polynévrite aviaire) ; l'ingestion de riz entier ou l'addition au riz glacé de polissures de riz suffit à prévenir ou guérir la maladie (4).

Funk isola du son de riz un principe actif, de nature organique (la calcination le détruisant) et qui lui parut cristallisé et voisin des pyrimidines (8). Cette même substance fut à nouveau caractérisée, peu de temps après, par le même auteur, dans la levure de bière et la cervelle de bœuf (9). Le produit, doué d'une action curative nette sur les pigeons polynévritiques, reçut le nom de *vitamine*.

L'existence de substances indispensables à doses minimes avait déjà été pressentie par Bunge, professeur à Bâle qui, en 1891 enseignait la présence probable dans le lait d'éléments utiles inconnus n'appartenant à aucune des grandes classes de nos aliments (2).

Une expérience particulièrement frappante, faite par Hopkins en 1906 et publiée en 1912, vint confirmer cette hypothèse. Seize rats de même souche et de même poids initial furent divisés en deux lots, lesquels reçurent un même régime composé de lipides, de protides, de glucides et de sels minéraux ; un seul lot reçut en outre, 3 cmc. de lait par tête d'animal, ce qui représentait en extrait sec environ 4 p. 100 de la ration consommée. Les rats avec lait augmentèrent rapidement ; tandis que les autres se développèrent mal et se cachectisèrent. On donna du lait aux animaux qui étaient sur le point de succomber et on le supprima aux bien portants. Très rapidement, la croissance des animaux malades reprit et ce fut, à son tour, l'autre lot qui dégénéra. « Ce qui manque, écrivait Hopkins, à la ration d'aliments purifiés, c'est peut-être *un ou des complexes organiques* que l'animal est incapable de synthétiser ». Il désigna ces substances hypothétiques, présentes dans le lait, sous le nom de « facteurs accessoires de l'alimentation » (13).

Vers cette même époque, Osborne et Mendel, grâce à une

subvention de la « Carnegie Institution », entreprirent une série d'expériences sur le rat blanc ayant pour but de comparer la valeur de protéines purifiées de sources variées (24). Malgré les soins apportés par les auteurs dans la composition des mélanges destinés à satisfaire les besoins nutritifs de leurs animaux, ceux-ci ne se développaient que si on ajoutait *du lait* à leur ration ? Ayant fractionné le lait pour y caractériser le facteur indispensable, Osborne et Mendel constatèrent qu'il se trouvait *partagé en deux fractions*, l'une présente dans le beurre, l'autre dans le petit-lait désalbuminé. L'absence d'un seul des deux éléments suffisait pour empêcher la croissance (25). Plus spécialement, l'absence du facteur présent dans le beurre entraînait une affection oculaire qui, depuis, fut appelée xérophtalmie (26).

Ces faits se trouvaient en accord avec les expériences publiées en 1909, par Stepp, qui avaient montré qu'un régime de pain et de lait, satisfaisant pour le rat, devient insuffisant dès qu'il est épuisé par l'alcool-éther, les matières grasses s'en trouvant ainsi éliminées (36).

De son côté, Mc Collum en collaboration avec Humphries et Hart, avait commencé, en 1907, à la « Visconsin experiment Station » l'étude de la valeur alimentaire de diverses graines et pailles de céréales sur de jeunes génisses dont ils suivirent le développement et ultérieurement la reproduction et la lactation. Incapables d'expliquer la supériorité du maïs sur l'avoine et sur le blé ainsi observée, Mc Collum décida de reprendre l'étude du problème sur le rat, complétant l'alimentation à base de céréales avec des protéines purifiées, des sels minéraux et divers éléments (19). Les premiers essais furent assez décevants. Persévérant dans cette voie, Mc Collum et Davis réussirent cependant à mettre en évidence la nécessité d'adjoindre à tout régime purifié, pour qu'il soit satisfaisant, deux sources de facteurs essentiels : le *liposoluble A*, présent dans le beurre et l'huile de jaune d'œuf, et l'*hydrosoluble B*, présent dans le germe de blé (20).

La vitamine de Funk, primitivement expérimentée sur le pigeon, fut, en 1916, considérée comme identique au facteur hydrosoluble B, dont Mc Collum avait montré la nécessité pour le rat. A cause de cette analogie, elle fut désormais désignée, sous le nom de « vitamine B ». La pluralité de cette vitamine devait apparaître ultérieurement. On découvrit, en effet, dans le complexe B, à côté de la vitamine B₁ proprement antinévri-

tique, qui depuis a été obtenue à l'état pur et cristallisé, une vitamine antipellagreuse, dont Goldberger et Tamer établirent l'activité sur la black-tongue du chien, une vitamine B₂ d'utilisation nutritive, que caractérisèrent sur le pigeon M^{me} Randoïn et Lecoq, et enfin sous le nom de vitamine B₃, un ensemble constitué par une flavine, une vitamine antiacrodynique et diverses vitamines antidermatites étudiées par Kühn, Györgyi et leurs collaborateurs (15).

En 1907, Holst et Fröhlich, expérimentant sur le cobaye, établirent d'autre part d'une façon très nette, la relation qui existe entre le scorbut et l'absence d'aliments frais (12). Ils envisagèrent immédiatement l'existence d'une *substance spécifique antiscorbutique*, présente dans les jus de citron et d'orange. Funk n'hésita pas à classer cette substance dans le cadre des vitamines (10). Ce ne fut cependant qu'en 1918, après les discussions passionnées de Mc Collum et Pitz (21), que la vitamine hydrosoluble C antiscorbutique acquit définitivement droit de cité, à côté des précédentes. La complexité du principe antiscorbutique du jus de citron fut, parallèlement à celle de la vitamine B, établie par M^{me} Randoïn et Lecoq (27, 28), en accord avec les expériences préliminaires de Scotti-Foglieni (34). Cette complexité apparaît définitivement démontrée par les travaux de Szent-György, l'auteur ayant mis en évidence, à côté de l'acide ascorbique ou vitamine C, qu'il réussit à préparer sous forme pure, cristallisée, une vitamine P, contrôlant plus particulièrement la résistance et la perméabilité vasculaire (37). Le rat peut faire la synthèse de ces vitamines qui, par contre, se montrent indispensables pour le cobaye.

Par ailleurs, Evans et Bishop (28) furent amenés à constater que des rats, soumis à une alimentation artificielle considérée comme parfaite et contenant les vitamines A et B peuvent se développer normalement et rester en bonne santé, et cependant ne présenter qu'une fécondité nulle. Par contre, une fécondité normale est assurée par simple adjonction au régime de laitue, de luzerne ou de germe de blé, substances apportant un nouveau facteur liposoluble : *la vitamine E antistérilité*.

1 Nous n'entendons pas faire un recensement complet de toutes les vitamines connues actuellement. Qu'il nous suffise de retenir que l'absence ou la « carence » (pour employer l'expression imagée de Weill et Mouriquand) (39) d'un des facteurs essentiels vita-

miniques entraîne l'apparition d'avitaminoses correspondantes, reproductibles expérimentalement chez l'animal : xérophtalmie chez le rat (avitaminose A), polynévrite chez le pigeon (avitaminose B), manifestations scorbutiques chez le cobaye (avitaminose C), stérilité chez le rat (avitaminose E).

La production du rachitisme expérimental, chez le chien, par Mellanby (18), puis chez le rat, par Sherman et Pappenheimer (35), introduisit un élément nouveau de complexité dans le problème de l'alimentation, cette maladie n'apparaissant chez l'animal, ainsi que le montrèrent Mc Collum, Simmonds, Shipley et Park, que lorsque l'*avitaminose se trouve doublée d'un déséquilibre minéral phospho-calcique* (23).

Le caractère spécifique de la vitamine D antirachitique, présente dans l'huile de foie de morue (et résistant à l'oxydation) fut établi par Mc Collum, Simmonds, Becker et Shipley (22) et confirmé par une suite de travaux mémorables, qui aboutirent à la production synthétique de cette vitamine, sous forme pure et cristallisée, à partir de l'ergostérol irradié.

L'adjonction de vitamine D à un régime carencé et déséquilibré, producteur de rachitisme permet, en supprimant l'avitaminose, de prévenir ou de guérir la maladie expérimentale, mais celle-ci peut être aussi bien prévenue et guérie (en l'absence de vitamine D), par addition au régime de dérivés phosphorés actifs, *corrigeant le déséquilibre phospho-calcique* (Voir fig. 1, p. 17.)

De larges doses de vitamine D ayant été administrées, tant expérimentalement qu'en médecine humaine, des accidents furent observés qui ont été rapportés à l'hypervitaminose D. Spécialement, Collazo, Rubino et Varela ont consacré à ce phénomène une longue et minutieuse étude (3). L'hypervitaminose A a été signalée et étudiée plus récemment. Ainsi, peu à peu, à la notion de carence s'opposa une notion d'excès, tous deux également préjudiciables.

Par ailleurs, nous avons été amené à constater, avec M^{me} Randoin, qu'un excès de glucides peut nuire au bon équilibre alimentaire des laits (31). La proportion de lipides ne paraît pas elle-même sans intérêt ; nous avons montré, avec M^{me} Randoin, chez le pigeon (32), puis chez le rat (16), avec M^{lle} Allinne, la réalité de troubles nutritifs dus à l'hyperlipidose.

Il est vrai que ces excès de glucides ou de lipides semblent exiger, pour se manifester, la présence de certains éléments du

régime, tels que le lactose. Or, dès 1927-1928, nous avons montré avec M^{me} Randoin que le galactose (29) et le lactose (30) sont des sucres qui jouissent de propriétés particulièrement déséquilibrantes, empêchant notamment l'utilisation de fortes doses de vitamines B ajoutées à la ration.

Il paraît donc exister, à côté des *déséquilibres minéraux*, capables de provoquer du rachitisme chez le rat, des *déséquilibres organiques* susceptibles d'entraîner l'apparition de crises polynévritiques chez le pigeon, malgré la présence dans le régime de proportions élevées de vitamines B.

La *notion nouvelle du déséquilibre* qui se dégage de ces faits, apparaît au moins aussi importante, du point de vue théorique et pratique, que la *notion de l'avitaminose*. Nous essaierons de le montrer dans les chapitres qui vont suivre, étudiant successivement :

- Les déséquilibres alimentaires minéraux (I^{re} partie) ;
- Les déséquilibres alimentaires organiques (II^e partie) ;
- Et les déséquilibres nutritifs divers (III^e partie).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) G. Bertrand : De l'importance des infiniments petits chimiques dans l'alimentation. « Bull. Soc. Hyg. alim. », 1920, 8, p. 49.
- (2) G. Bunge : « Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie », 1891.
- (3) J. A. Collazo, P. Rubino et B. Varela : « La hipervitaminosis D », Montevideo, 1929.
- (4) C. Eijkman : Eine Beriberiähnliche Krankheit der Hühner. « Virchow's Archiv », 1897, 148, p. 523.
- (5) H. M. Evans et K. S. Bishop : On the existence of a hitherto unknown dietary factor essential for reproduction. « Science », 1922, 56, p. 650.
- (6) E. Fischer : « Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine », Berlin, 1906 ; et « Chemistry of Proteins », Londres, 1914.
- (7) J. Forster : Ueber die Bedeutung der Aschenbestandteile in der Nahrung. « Zeltsch. Biol. », 1873, 9, p. 297.
- (8) C. Funk : On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. « Journ. Physiol. », 1911, 43, p. 395.
- (9) C. Funk : The preparation from yeast and certain foodstuffs of the substance the deficiency of which occasions polyneuritis in birds. « Journ. Physiol. », 1912, 45, p. 75.
- (10) C. Funk : Die Vitaminlehre, ihre wissenschaftliche und praktische Bedeutung. « Naturwiss. », 1914, 2, p. 121.
- (11) C. Funk : « Histoire et conséquences pratiques de la découverte des vitamines », Paris, 1924.
- (12) A. Holst et F. Fröhlich : Experimental studies relating to ship beriberi and scurvy. « Journ. Hyg. », 1907, 7, p. 634.
- (13) F. G. Hopkins : Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. « Journ. Physiol. », 1912, 49, p. 425.
- (14) F. G. Hopkins et E. G. Willcock : The importance of individual amino-acids in metabolism. Observations on the effect of adding tryptophane to a dietary, in which zein is the sole nitrogenous constituent. « Journ. Physiol. », 1906, 35, p. 88.
- (15) R. Lecoq : Equilibre alimentaire et vitamines. « Presse méd. », 1936, 44, n° 102, p. 2060.
- (16) R. Lecoq et M. Allinne : L'excès des lipides dans la ration envisagé comme facteur limitatif de croissance chez le rat. « Ann. Falsif. et Fraudes », 1936, 29, p. 539.
- (17) F. Magendie : Sur les propriétés nutritives des substances qui ne contiennent pas d'azote. « Ann. Chim. Phys. », 1816, 3, p. 66.

- (18) **E. Mellanby** : An experimental investigation on rickets. « *Lancet* », 1919, I, p. 407.
- (19) **E. V. Mc Collum** : « The newer Knowledge of nutrition », New-York, 1919.
- (20) **E. V. Mc Collum** et **M. Davis** : The essential factors in the diet during growth. « *Journ. biol. Chem.* », 1915, 23, p. 231.
- (21) **E. V. Mc Collum** et **W. Pitz** : The vitamine hypothesis and deficiency diseases. A study of experimental scurvy. « *Journ. biol. Chem.* », 1917, 32, p. 229.
- (22) **E. V. Mc Collum**, **N. Simmonds**, **J. E. Becker** et **P. G. Shipley** : Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamine which promotes calcium deposition « *Journ. biol. Chem.* », 1922, 53, p. 293.
- (23) **E. V. Mc Collum**, **N. Simmonds**, **P. G. Shipley** et **E. A. Park** : Studies on experimental rickets. VIII. The production of rickets by diets low in phosphorus and fat soluble A. « *Journ. biol. Chem.* », 1921, 47, p. 507.
- (24) **T. B. Osborne** et **L. B. Mendel** : Feeding experiments with isolated food substances. Part I and II. « *Carnegie Institution* », Washington, publication 156.
- (25) **T. B. Osborne** et **L. B. Mendel** : Feeding experiments with fat-free food mixtures. « *Journ. biol. Chem.* », 1912, 12, p. 81.
- (26) **T. B. Osborne** et **L. B. Mendel** : The influence of butter-fat on growth. « *Journ. biol. Chem.* », 1913, 16, p. 423.
- (27) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : Polynévrite et scorbut chroniques. « *Bull. Soc. Chim. biol.* », 1927, 9, p. 513.
- (28) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : A propos de l'existence probable de deux vitamines antiscorbutiques. « *C. R. Soc. Biol.* », 1927, 96, p. 671.
- (29) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : A propos de la prétendue toxicité du galactose. Utilisation physiologique comparée du glucose et du galactose par l'organisme du pigeon. « *C. R. Soc. Biol.* », 1929, 101, p. 355.
- (30) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : Equilibre alimentaire et laits artificiels. « *C. R. Soc. Biol.* », 1929, 102, p. 371.
- (31) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : Etude biologique du lait modifié dans sa constitution, par élimination des lipides et par addition de divers glucides. « *C. R. Soc. Biol.* », 1929, 102, p. 528.
- (32) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : L'analyse biologique des aliments. Du choix d'un animal réactif pour l'étude de l'équilibre nutritif des laits. « *Ann. Falsif. et Fraudes* » 1930, 23, p. 132.
- (33) **M. Rübner**, cité par **G. Schaeffer** : Les travaux récents sur les besoins qualitatifs d'azote chez les mammifères et les vitamines. « *Bull. Soc. Hyg. alim.* », 1918, 6, p. 261.
- (34) **L. Scotti-Foglieni** : « *Boll. della Soc. di Biol. sper.* », 1926, I, fasc. 5.
- (35) **H. C. Sherman** et **A. M. Pappenheimer** : A dietetic production of rickets in rats and its prevention by an inorganic salt. « *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* », 1921, 18, p. 193.
- (36) **W. Stepp** : Versuche über Fütterung mit Lipoidfrei Ernährung. « *Biochem. Zeitsch.* », 1909, 22, p. 452.
- (37) **A. Szent-György** : Oxydation, fermentation et métabolisme intermédiaire. « *Schweiz. Med. Woch.* » 1936, 66, p. 885.
- (38) **C. von Voit** : « *Handbuch der Physiologie* », Leipzig, 1881.
- (39) **E. Weill** et **G. Mouriquand** : Les maladies alimentaires par carence. « *Lyon. méd.* », 1914, 122, p. 1504.

CHAPITRE II

DÉSÉQUILIBRES ALIMENTAIRES MINÉRAUX

A. — Le déséquilibre calcium-phosphore, chez le rat

Le rachitisme expérimental peut être aisément obtenu au moyen d'un régime exclusif, privé de vitamine D et comportant un déséquilibre phospho-calciqne important. Un large apport de phosphore et une carence relative de calcium produisent du rachitisme, ainsi que Pappenheimer, Mc Cann et Zucker (21) l'ont établi, au même titre qu'un faible apport de phosphore et une forte proportion de calcium. Dans ce dernier cas, les lésions rachitiques paraissent cependant plus typiques, aussi tous les régimes rachitigènes préconisés comportent-ils un excès de calcium par rapport au phosphore.

On admet, à la suite des recherches effectuées par Mc Collum et ses collaborateurs, que le rapport *calcium : phosphore* doit être compris normalement entre 1 et 1,5 (avec optimum 1,3) ; au-delà de 2, le déséquilibre — producteur de rachitisme en l'absence de vitamine D — devient manifeste. De nombreux auteurs ont cherché à renforcer l'action rachitigène en opposant à l'excès de calcium, une carence accentuée en phosphore ; nous pensons que le résultat est d'autant plus démonstratif que le taux de phosphore de la ration reste voisin de la normale, le déséquilibre portant seulement sur une ample addition de calcium.

Il serait superflu d'envisager ici les différents régimes rachitigènes utilisés dans les divers pays ; certains d'entre eux sont excellents, spécialement les régimes D de Pappenheimer (22), 2.965 de Steenbock et Black (30) et 3.143 de Mc Collum (15). Ils ont, à notre avis, le défaut de renfermer en abondance des grains de céréales ou les farines qui en dérivent, aliments complexes et d'action irrégulière. Celui que nous avons proposé avec M^{me} Randoin, en 1927, ne présente pas cet inconvénient (26). Il est à la fois synthétique, simple à préparer et donne des résultats très constants. Il comporte :

comme source de *protides* : de la peptone (primitivement

recommandée par Pénau et Simonnet dans la préparation des régimes privés de vitamines liposolubles) (24) et de la levure de bière sèche, spécialement ajoutée pour fournir la quantité de vitamines B nécessaire ;

comme source de *glucides* : du saccharose facilement assimilable, de préférence aux amidons crus plus ou moins digestibles ;

comme source de *lipides* : de la graisse de beurre filtrée trois fois à 35-40° (source de vitamine A) et aussi de l'huile d'olive ;

comme *sels minéraux* enfin, un mélange de sels purs, antérieurement préconisé par Pappenheimer (22), mais renforcé quant à sa teneur en calcium par une addition de lactate.

Vcici d'ailleurs la formule de ce régime que l'on complète par de l'eau et du papier filtre donnés à volonté :

Régime R. L.

Peptone pancréatique de muscle..	17
Levure de bière sèche pulvérisée..	3
Graisse de beurre ..	5
Huile d'olive..	5
Saccharose ..	65
Mélange salin Z 84..	4
Lactate de calcium..	1

La composition centésimale du mélange salin Z 84 est la suivante :

Chlorure de potassium ..	20,78
Carbonate de sodium anhydre ..	20,78
Carbonate de magnésium ..	7,00
Lactate de calcium ..	48,90
Citrate ferrique ..	2,45
Iodure de potassium ..	0,005
Sulfate de manganèse anhydre ..	0,020
Fluorure de sodium ..	0,059
Alun de potassium calciné ..	0,006

Il importe d'assurer à ces deux mélanges une parfaite homogénéité.

La teneur en phosphore du régime diffère selon les peptones, les levures et les matières grasses utilisées ; nos observations sont en accord avec celles d'Alquier (1) qui a noté des chiffres variant entre 0,120 et 0,187. Parallèlement, le taux de calcium oscille entre 0,429 et 0,466. Le rapport Ca/P est ainsi compris entre 2,5 et 3,75. Ces différences de composition ne paraissent pas avoir d'action sensible sur les propriétés rachitigènes du régime.

Comme animaux d'essais réagissant le mieux au rachitisme expérimental, on choisira de jeunes rats blancs de 21 jours, maintenus avec leur mère à un régime varié composé de pain

trempé de lait, de débris de viande, de carottes et de verdure. L'addition d'huile de foie de morue ou de flétan au régime pré-experimental est à déconseiller, car elle conduit à l'obtention de rats trop calcifiés ne présentant plus que très difficilement des lésions rachitiques. Pour assurer une plus grande régularité dans les résultats, précisons qu'il convient de ne prendre que les sujets dont le poids est compris entre 35 et 45 gr. Il y a donc avantage à laisser très régulièrement six petits seulement à chaque mère, car les portées trop abondantes donnent des rats trop petits, quoique très vifs, et les portées de 3 à 4 petits donnent des rats trop gros, souvent moins résistants que les autres et s'adaptant mal aux régimes artificiels.

Les animaux choisis sont mis séparément ou par deux dans des cages métalliques très propres, constamment maintenus dans un endroit sombre, à l'abri de la lumière directe et de l'humidité. Ce dispositif peut être réalisé simplement au moyen d'une chambre noire, bien aérée, chauffée l'hiver, éclairée seulement à l'aide de lampes rouges au moment du nettoyage. Faute de mieux, on se contentera d'un dispositif de papier ou de tentures, assurant une suffisante obscurité. La ration du régime donnée chaque jour, en deux fois si possible, sera de 15 gr. par animal.

En six à huit jours, les jeunes rats contractent ainsi un rachitisme très net que caractérisent le chapelet chondro-costal, la tuméfaction des articulations du genou et parfois, surtout si le régime est maintenu longtemps, des courbures des os longs, des déformations de la cage thoracique, quelquefois même des fractures spontanées. Alquier (1) insiste sur deux caractères spéciaux : l'hypertrophie testiculaire chez le rat mâle et la flaccidité de la queue dans les deux sexes. Ajoutons que la croissance reste bonne, continue, mais subnormale.

Les signes cliniques, n'étant pas très justement appréciés par tous les observateurs, seront confirmés par une radiographie montrant l'élargissement de la zone cartilagineuse d'accroissement diaphyso-épiphysaire, spécialement de la tête du tibia et de l'humérus. A cet effet, les animaux sont tendus par les quatre membres, au moyen de nœuds coulants, sur une plaque sensible. La distance, la pose, l'intensité varient avec l'appareillage mis en œuvre.

L'examen histologique après décalcification dans le liquide de Bouin, puis dans l'acide trichloracétique au dixième, inclusion

en paraffine, et coloration à l'hématéine-éosine, révèle un élargissement de la couche chondroïde ou cartilage sérié (zone proliférante) et de la couche chondro-calcaire ou cartilage calcifié (zone de calcification préparatoire) avec manque complet de dépôt calcaire — ce que Policard, Péhu et Boncomont considèrent comme une sorte d'œdème du cartilage et qui entraîne une désorientation des travées cartilagineuses et osseuses —, enfin la production excessive de tissu ostéoïde anormal péri-chondral (25).

La déminéralisation osseuse, résultant de l'action prolongée du régime Randoïn-Lecoq, a été mise en évidence par Alquier (1) sur un mélange d'os desséchés (fémurs, tibias, humérus, cubitus, clavicules, omoplates et os iliaques) provenant de rats maintenus quarante à cinquante jours au régime rachitigène et de rats normaux de même poids :

		Pour 100 gr. d'os secs		
		Cendres	Calcium	Phosphore
Rat normal,	80 gr...	43,40	14,19	9,41
— —	83 gr...	43,55	14,47	9,70
— —	90 gr...	45,30	16,00	9,50
— —	100 gr...	46,50	16,25	9,50
Rat rachitique	80 gr...	42,30	13,64	9,17
— —	85 gr...	39,84	14,18	8,84
— —	97 gr...	36,53	12,40	7,10
— —	100 gr...	38,61	13,22	6,81

Mlle Isabelle Garcia a montré, d'autre part, que la teneur en eau des os (fémurs et tibias) augmente avec la gravité des lésions et que la teneur en azote s'exagère par rapport au poids sec de l'os, tandis que la teneur en phosphore diminue (3).

	Durée de l'expérience	Pour 100 d'os frais Humidité	Pour 100 d'os secs	
			Azote	Phosphore
Rat normal	4 jours	68	8,2	8,75
— — — — —	9 —	60	7,4	8,44
— — — — —	16 —	60	7,6	8,20
Rat rachitique	4 —	66	8,55	7,12
— — — — —	9 —	68	8,6	5,25
— — — — —	16 —	69	9,2	6,30

Il se confirme ainsi que la partie protéique de l'os participe à l'organisation des lésions rachitiques.

Ces modifications sont elles-mêmes sous la dépendance des

modifications humorales, de l'hypophosphatémie plus que de l'hypocalcémie (signalée par certains auteurs), ainsi que l'établissent les chiffres ci-dessous que nous avons obtenus entre sept et dix-sept jours de régime Randoïn-Lecoq.

	Calcémie en mgr. %	Phosphatémie en mgr. %	Réserve alcaline en cmc. %
Rats normaux	9,5 à 11	6,2 à 8,8	40 à 45
Rats rachitiques.. .. .	9,5 à 11,5	3,5 à 6,0	50 à 55

Il est vrai que ces perturbations sanguines sont commandées, au moins pour une part, par les modifications intestinales qui s'observent sous l'influence du régime et dont le pH fécal nous donne une idée (11) :

		Régime R. L.
pH fécal au 10 ^e jour		7,5
— — — 20 ^e —		8,2
— — — 30 ^e —		8,3

Ces modifications sont en faveur d'une alcalose d'origine digestive.

*
* *

En vue de préciser l'action des différentes sources de phosphore, nous avons soumis des lots de 4 rats préalablement rachitisés en une semaine à l'aide du régime Randoïn-Lecoq, à toute une série de traitements curatifs. Nos rats étaient préalablement sélectionnés comme nous l'avons précisé plus haut. L'expérience se faisait en 2 fois, séparées d'un ou de plusieurs mois. En cas de discordance, 4 nouveaux animaux étaient utilisés. Nous croyons que, dans ces conditions, les résultats obtenus sont suffisamment approchés. Les expériences, échelonnées sur plusieurs années, se montrèrent d'ailleurs très concordantes. Elles ont été menées avec la collaboration de M^{lle} M.-L. Barban, R. Gallier, H. Villette et F. Villuis (5).

La vérification de l'état rachitique des animaux maintenus sept jours au régime Randoïn-Lecoq était assurée au moyen d'une première radiographie. Les sujets étaient ensuite soumis pendant dix jours à un régime constitué par simple addition et mélange intime d'un produit phosphoré avec le même régime rachitigène. Tout d'abord, des doses échelonnées de 0 gr. 50 ;

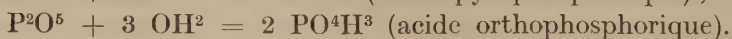
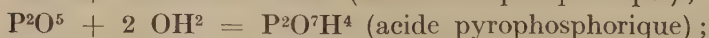
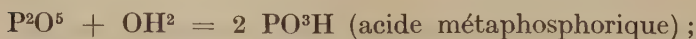
0 gr. 75 ; 1 gr. ; 1 gr. 50 ; 2 gr. ; 3 gr. de chaque produit étaient mélangées à une quantité suffisante de régime pour atteindre 100 gr. Une approximation plus grande était recherchée ultérieurement, si nécessaire, en multipliant les essais intermédiaires, pour apprécier la *dose minima curative*. L'efficacité était déterminée par examen de l'animal, nouvelle radiographie (voir fig. 1) et, le cas échéant, après autopsie, coupes macro ou microscopiques.

L'huile phosphorée fut administrée aux doses ci-dessus préconisées, sans qu'il fut observé, en aucun cas, d'action antirachitique décelable. Des doses plus élevées de 3 gr. 50 et 4 gr. d'huile phosphorée, ayant été incorporées à 100 gr. de ration, entraînèrent la mort des animaux, du deuxième au septième jour, mais sans qu'il se produisit davantage de calcification (8). Ces simples observations physiologiques nous expliquent pourquoi, médicalement, l'action antirachitique du phosphore reste discutée.

Le phosphure de zinc (dont les propriétés sont, dit-on, les plus proches de celles du phosphore) entraîne, à la dose de 0 gr. 10 pour 100 gr. de ration, la mort des animaux en trois à cinq jours, avec parfois une chute de poids suffisante pour provoquer une calcification qui doit être attribuée à l'inanition. Aux doses plus faibles, supportées par le jeune rat, on n'observe plus aucune modification des lésions rachitiques.

Les hypophosphites, moins dangereux que les phosphures, sont plus fréquemment utilisés, spécialement les hypophosphites de sodium et de calcium. Ces deux composés furent essayés parallèlement avec le phosphite de sodium. Aux diverses doses mises en œuvre, il ne put être caractérisé aucune action antirachitique. La théorie, suivant laquelle les hypophosphites et les phosphites, formes sous-oxydées du phosphore, seraient seules actives, n'apparaît donc pas justifiée. Il semble d'ailleurs que les groupes P^2O et P^2O^3 qui sont à l'origine des acides hypophosphoreux et phosphoreux, sont eux-mêmes dépourvus d'action sur la calcification osseuse des animaux préalablement rachitisés (12).

Il n'en est pas de même du groupe P^2O^5 , lequel donne trois acides distincts, suivant le nombre de molécules d'eau fixées, à savoir :



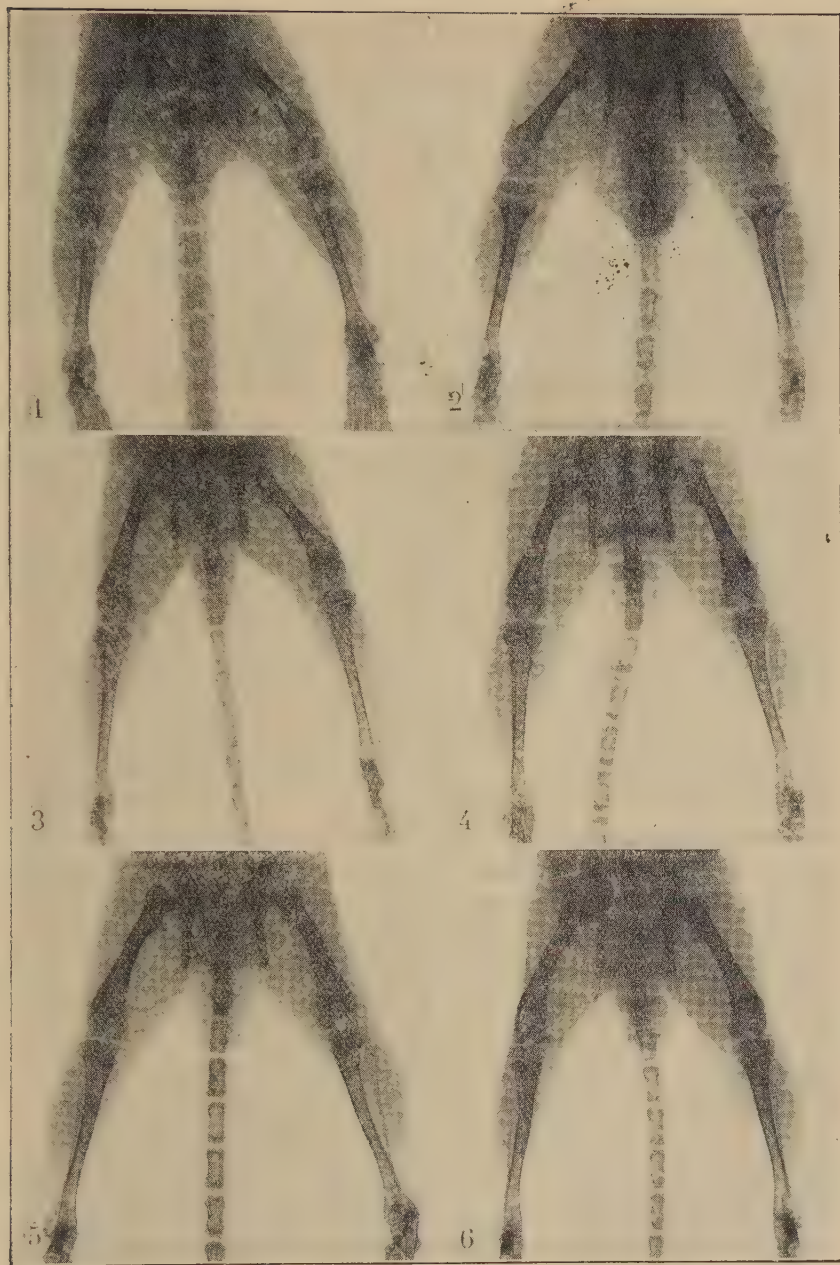


Fig. 1. — Production de rachitisme expérimental chez le jeune rat blanc, au moyen du régime Randoin-Lecoq, comportant un large excès de calcium par rapport au phosphore. (Noter en particulier l'élargissement du cartilage de la tête du tibia : I, après sept jours de régime et II, après dix-sept jours). — Action curative de sources diverses de vitamine D ou de phosphore actif (III, une goutte par jour d'huile de flétan, IV, cinq unités internationales, par jour, d'une solution d'ergostérol irradié, V, addition de 1 gr. 17 de phosphate disodique à 100 gr. de régime, VI, addition de 1 gr. de β -glycérophosphate de sodium à 100 gr. de régime). Dans tous ces cas, la calcification osseuse du squelette est redevenue normale après dix jours.

Le métaphosphate de sodium, le pyrophosphate de sodium et l'orthophosphate disodique ont été trouvés actifs aux doses minima respectives de 1 gr., 1 gr. 50 et 1 gr. 17, lesquelles correspondent précisément à des additions de 300, 200 et 100 mgr. de phosphore pour 100 gr. de ration. Les divers composés phosphorés sont, par conséquent, loin d'être d'activité antirachitique équivalente, même lorsque cette activité est ramenée à la teneur en phosphore du corps essayé. Dans le cas particulier, l'activité antirachitique de l'orthophosphate disodique l'emporte sur celle du pyrophosphate et cette dernière se montre elle-même plus forte que celle du métaphosphate ; elle paraît en rapport direct avec le nombre de molécules d'eau fixées par P^2O^5 (10).

L'usage de l'acide orthophosphorique (acide phosphorique officinal) et de ses sels, qui a prévalu — en thérapeutique — sur celui des acides méta et pyrophosphoriques et des sels qui en dérivent, semble ainsi très justifié.

Notons, en outre, qu'il n'est pas indifférent que toutes les fonctions acides de l'acide orthophosphorique soient libres ou qu'au contraire, elles soient partiellement ou totalement salifiées. En guise d'exemple, rapprochant l'acide orthophosphorique des phosphates mono-, di- et trisodiques, nous constatons que les doses minima actives sont respectivement égales à 0 gr. 50, 0 gr. 45, 1 gr. 17, et 1 gr. 75 pour 100, lesquelles correspondent à des additions de 80 mgr., 90 mgr., 100 mgr. et 140 mgr. de phosphore.

Nous adressant aux phosphates mono-, bi- et tricalciques, nous voyons que les doses actives s'échelonnent plus encore puisqu'elles sont de 0 gr. 55, 1 gr. 55 et 2 gr. 50 pour 100 gr. de ration, lesquelles correspondent à des additions de 125 mgr., 280 mgr. et 500 mgr. de phosphore (13).

L'efficacité antirachitique des orthophosphates se montre donc d'autant plus élevée qu'il subsiste davantage de fonctions acides libres dans leur molécule. L'action antagoniste du métal se manifeste, en outre, dans les deux exemples ci-dessus : faible avec le sodium, beaucoup plus nette avec le calcium. Il se peut toutefois que l'action antagoniste du calcium par rapport à l'acide orthophosphorique soit plus théorique que réelle, car elle se manifeste ici en présence d'un large excès de calcium dans la ration, alors que dans le rachitisme humain on n'observe rien de semblable.

Nous avons réussi, par contre, à mettre en évidence l'action antagoniste incontestable de divers métaux : fer, manganèse et bismuth qui, pratiquement, inhibent l'action calcificatrice de l'acide orthophosphorique auquel ils se trouvent combinés.

Notons que le potassium et l'ammonium n'offrent, dans les dérivés orthophosphoriques, qu'une faible action antagoniste du calcium. Celle-ci apparaît cependant d'autant plus que les fonctions acides salifiées sont plus nombreuses. Magnésium et strontium eux-mêmes n'entravent que très peu la calcification osseuse, lorsque ces métaux sont ajoutés au régime sous forme d'orthophosphates.

Certains dérivés organiques naturels : tels que la lécithine de l'œuf et les nucléates sodiques extraits des laitances de harengs ou de la levure sont préconisés, comme on sait, concurremment aux phosphates minéraux dont nous venons de montrer l'efficacité. Il semblait curieux de rechercher plus particulièrement si l'activité de l'acide orthophosphorique ou du phosphate disodique s'y retrouvait en rapport avec leur teneur en phosphore et non atténuée par les nombreuses chaînes adventices. Elle nous est apparue intégralement conservée dans la lécithine de l'œuf, la dose minima antirachitique de 2 gr. 25 ajoutée à 100 gr. de ration correspondant seulement à 80 mgr. de phosphore et très légèrement modifiée dans le cas de nucléates sodiques des laitances de harengs et de la levure, les doses minima de 1 gr. 70 et de 1 gr. 40 mises en œuvre dans les mêmes conditions correspondant chacune à 105 mgr. de phosphore (7).

L'estérification de l'acide orthophosphorique se trouve réalisée dans les substances précédentes au moyen du glycérol et au moyen de glucides-alcools tels que le ribose ou le ribodésrose. Nous en rapprocherons donc les méthylphosphates et les glycéto-phosphates, produits synthétiques également obtenus par estérification alcoolique.

Les méthylphosphates de sodium, de magnésium et de calcium se sont montrés actifs aux doses respectives de 0 gr. 90, 0 gr. 58 et 0 gr. 90 pour 100 gr. de ration, ce qui correspond à des doses de phosphore de 105, 105 et 150 mgr.

Les glycérophosphates se présentent, comme on sait, sous deux formes (α et β) dont les sels commerciaux sont habituellement des mélanges. Nous avons essayé comparativement l'une et l'autre variété à l'état pur ; les chiffres trouvés diffèrent légè-

rement parfois pour les deux formes, quand le nombre de molécules d'eau de cristallisation n'est pas le même ; cependant, le chiffre de phosphore utilisé reste identique. C'est ainsi que les doses minima des glycérophosphates de sodium, de magnésium et de calcium correspondent respectivement à 100, 115 et 125 mgr. de phosphore. L'influence avantageuse de l'estérification n'est manifeste que dans le cas des sels de calcium, puisqu'alors méthylphosphate et glycérophosphates l'emportent nettement sur le phosphate bicalcique (deux fonctions acides se trouvant salifiées par le calcium dans chacun des cas).

En opposition avec les chaînes alcooliques ouvertes dont l'action est faible, la chaîne fermée de l'inosite paraît bloquer l'activité antirachitique de l'acide orthophosphorique dans l'inositophosphate de calcium et de magnésium de Posternak (phytine).

L'estérification phénolique, réalisée dans le triphénylphosphate et le phosphate de gaïacol et qui comporte de ce fait, l'introduction d'un noyau phénolique (également à chaîne fermée), semble inhiber également les propriétés calcifiantes de l'acide orthophosphorique.

Ces faits étant établis, nous avons pensé qu'il pouvait être utile de ranger les composés du phosphore doués d'une action antirachitique démontrée au moyen de l'essai biologique sur le rat, par ordre d'efficacité, celle-ci étant appréciée par rapport à la teneur en phosphore de la substance (dans le premier tableau) ou par rapport à son poids (dans le second tableau) et exprimée en doses minima actives ajoutées normalement à 100 gr. de régime rachitigène Randoin-Lecoq pour en neutraliser les effets et lui conférer des propriétés curatives.

TABLEAU I

Doses minima actives (en mgr. de phosphore)		Doses minima actives (en gr. de substance)
80 P.	Acide phosphorique officinal.. .. .	0,50
	Lécithine de l'œuf.. .. .	2,25
90 P.	Phosphate monopotassique $\text{PO}^4\text{H}^2\text{K}..$	0,40
	Phosphate monosodique $\text{PO}^4\text{H}^2\text{Na}, 2 \text{OH}^2..$	0,45
100 P.	Phosphate monoammonique $\text{PO}^4\text{H}^2\text{NH}^4..$	0,38
	Phosphate bipotassique $\text{PO}^4\text{HK}^2..$	0,57
	Phosphate de magnésium $\text{PO}^4\text{HMg}, 3 \text{OH}^2..$	0,57
	Phosphate de strontium $(\text{PO}^4)^2\text{Sr}^2..$	0,75
	β glycérophosphate de sodium $\text{PO}^4\text{Na}^3, \text{C}^3\text{H}^7\text{O}^2, 5 \text{OH}^2..$	1
	α glycérophosphate de sodium $\text{PO}^4\text{Na}^3, \text{C}^3\text{H}^7\text{O}^2, 6 \text{OH}^2..$	1,06
	Phosphate disodique $\text{PO}^4\text{Na}^2, 12 \text{OH}^2..$	1,17
105 P.	Méthylphosphate de magnésium $\text{PO}^4\text{Mg}, \text{CH}^3, 2 \text{OH}^2..$	0,58
	Méthylphosphate de sodium $\text{PO}^4\text{Na}^2, \text{CH}^3, 6 \text{OH}^2..$	0,90
	Nucléate sodique de la levure.. .. .	1,40
	Nucléate sodique de la laitance.. .. .	1,70
115 P.	Phosphate biammonique $\text{PO}^4\text{H} (\text{NH}^4)^2..$	0,50
	α et β glycérophosphate de magnésium $\text{PO}^4\text{Mg}, \text{C}^3\text{H}^7\text{O}^2, 3 \text{OH}^2..$	0,90
125 P.	Phosphate monocalcique $(\text{PO}^4)^2\text{H}^4\text{Ca}, 2 \text{OH}^2..$	0,55
	β glycérophosphate de calcium $\text{PO}^4\text{Ca}, \text{C}^3\text{H}^7\text{O}^2..$	0,85
	α glycérophosphate de calcium $\text{PO}^4\text{Ca}, \text{C}^3\text{H}^7\text{O}^2, 1 \frac{1}{2} \text{OH}^2..$	0,95
140 P.	Phosphate trisodique $\text{PO}^4\text{Na}^3, 12 \text{OH}^2..$	1,75
150 P.	Méthylphosphate de calcium $\text{PO}^4\text{Ca}, \text{CH}^3, 2 \text{OH}^2..$	0,90
200 P.	Pyrophosphate de sodium $\text{P}^2\text{O}_7\text{Na}^4, 10 \text{OH}^2..$	1,50
280 P.	Phosphate bicalcique $\text{PO}^4\text{HCa}, 2 \text{OH}^2..$	1,55
300 P.	Métaphosphate de sodium $\text{PO}^3\text{Na}..$	1
500 P.	Phosphate tricalcique $(\text{PO}^4)^3\text{Ca}^3..$	2,50

TABLEAU II

Doses minima actives (en gr. de substance)		Doses minima actives (en mgr. de phosphore)
0,38	Phosphate monommonique.. .. .	100 P.
0,40	Phosphate monopotassique.. .. .	90 P.
0,45	Phosphate monosodique.. .. .	90 P.
0,50	Acide phosphorique officinal.. .. .	80 P.
0,50	Phosphate biammonique.. .. .	115 P.
0,55	Phosphate monocalcique.. .. .	125 P.
0,57	Phosphate bipotassique.. .. .	100 P.
0,57	Phosphate de magnésium.. .. .	100 P.
0,58	Méthylphosphate de magnésium.. .. .	105 P.
0,75	Phosphate de strontium.. .. .	100 P.
0,85	β glycérophosphate de calcium.. .. .	125 P.
0,90	Méthylphosphate de sodium.. .. .	105 P.
0,90	Méthylphosphate de calcium.. .. .	150 P.
0,90	α et β glycérophosphate de magnésium.. .. .	115 P.
0,95	α glycérophosphate de calcium.. .. .	125 P.
1	β glycérophosphate de sodium.. .. .	100 P.
1	Métaphosphate de sodium.. .. .	300 P.
1,06	α glycérophosphate de sodium.. .. .	100 P.
1,17	Phosphate disodique.. .. .	100 P.
1,40	Nucléate sodique de la levure.. .. .	105 P.
1,50	Pyrophosphate de sodium.. .. .	200 P.
1,55	Phosphate bicalcique.. .. .	280 P.
1,70	Nucléate sodique de la laitance.. .. .	105 P.
1,75	Phosphate trisodique.. .. .	140 P.
2,25	Lécithine de l'œuf.. .. .	80 P.
2,50	Phosphate tricalcique.. .. .	500 P.

Le phosphore pur, administré en solution huileuse, apparaît de cette manière dépourvu d'action sur la calcification osseuse ; il en est de même des phosphures, hypophosphites et phosphites.

C'est seulement au groupe P^2O^5 que doit être rapportée l'activité antirachitique, et celle-ci croît avec le nombre de molécules d'eau fixées par l'anhydride phosphorique, les orthophosphates ayant une efficacité supérieure à celle des pyrophosphates et plus marquée encore que celle des métaphosphates.

L'action antirachitique de l'acide orthophosphorique diminue progressivement avec les fonctions acides salifiées ; cette action antagoniste du métal apparaît faible pour le sodium et le potassium plus élevée pour le calcium. Certains métaux, tels que le fer, le manganèse et le bismuth, inhibent même pratiquement l'activité de l'acide orthophosphorique auquel ils sont combinés.

L'estérification alcoolique et la fixation de chaînes ouvertes modifient peu l'action de l'acide orthophosphorique ou des orthophosphates ; l'estérification phénolique et la fixation de chaînes glucidiques fermées inhibent au contraire cette action.

Quoi qu'il en soit, les quantités de phosphore qui doivent être ajoutées à 100 gr. de régime rachitigène varient selon la nature des substances actives mises en œuvre, entre 80 et 500 mgr.

Le facteur digestif intervient, comme l'ont montré Lowe et Steenbock (14) et Patwardhan (23), pour une part, dans l'inactivité de certains éléments, notamment de la phytine. En effet, l'hydrolyse de cette substance par la phytase, libérant l'acide phosphorique ne s'observe que dans l'intestin du rat normal et ne se produit plus dans l'intestin du rat rachitique. Il est vraisemblable que le pH intestinal intervient alors pour inhiber l'action du ferment.

Tous ces faits montrent que la simple détermination du rapport Ca/P par les méthodes chimiques ne saurait permettre une estimation même approximative de la valeur antirachitique du régime.

*
* *

Certains carbonates métalliques jouissent de la curieuse propriété d'aggraver l'action rachitigène des régimes riches en calcium et pauvres en phosphore habituellement utilisés pour la production expérimentale du rachitisme chez le rat blanc.

Il en est ainsi spécialement du carbonate de strontium. Cette propriété qui a été mise en évidence par Cagnetto de Padoue, en 1909, et par Lehnerdt, en 1910, a été confirmée définitivement

par Shipley, Park, Mc Collum et Simmonds, en 1922 (29). Mouriquand, Leulier et M^{lle} Weill ont mis en évidence d'une façon particulièrement heureuse, le renforcement d'action du sel de strontium. Les rats pré-adultes de 80 à 120 gr. sont, en effet, insensibles au régime rachitigène habituel ; l'addition de 2 p. 100 de carbonate de strontium permet l'apparition du rachitisme chez ces sujets (20). Les lésions obtenues, dans ces conditions, sont plus particulièrement accusées et résistent à l'adjonction de vitamine D et à l'irradiation ultra-violette (17).

Mouriquand oppose au rachitisme habituel *eutrophique*, vitamino et uviosensible, le rachitisme obtenu en présence de strontium qu'il désigne sous le nom de rachitisme *dystrophique* vitamino et uviorésistant (16, 19).

Des résultats comparables ont été obtenus par Rominger et Meyer avec le carbonate de thallium (28) et par Branion, Guyat et Kay (2), au moyen du carbonate de béryllium ou glucinium.

Il est évident que la réaction intestinale et l'insolubilisation intestinale probable des phosphates jouent un rôle dans l'apparition de ce rachitisme dystrophique. En effet, Kay et Eskill ont montré que l'injection parentérale de β -glycérophosphate de sodium permet d'obtenir la guérison de ce rachitisme, alors que l'ingestion de ce corps reste sans action (4).

Un rachitisme dystrophique comparable aux précédents a été obtenu par Weltner avec le carbonate de fer (32).

Mouriquand, Leulier et Roche ont, par ailleurs, souligné l'action rachitisante du carbonate de magnésium (18) que Villuis confirma peu après (31). Cette action ayant été discutée par von Euler, Rogozinski et Glowczynski ont montré qu'elle dépend beaucoup de la richesse en calcium et en phosphore du régime initial (27).

Nous avons confirmé, avec notre collaborateur Villette, l'action des carbonates de strontium, de fer et de magnésium et montré, en outre, que le carbonate de manganèse jouit d'une action rachitisante du même ordre. Celle-ci se manifeste en inhibant l'action calcificatrice des sources actives de phosphore, spécialement du phosphate disodique (12).

Nous avons également signalé l'action rachitisante du carbonate de bismuth, mais celle-ci est compensée aisément par une addition opportune de phosphore actif. Le carbonate de bismuth

se montre d'ailleurs moins rachitisant qu'une même dose de carbonate de calcium, ajoutée dans les mêmes conditions et dans les mêmes proportions au régime rachitigène.

L'adjonction à une ration rachitigène de carbonates métalliques divers se montre donc susceptible d'aggraver son action sans que cependant le rapport Ca/P soit modifié.

* * *

Par ailleurs, nous avons été amenés à constater, avec Gallier, qu'à l'inverse des carbonates métalliques qui entravent par leur présence l'action calcificatrice des sources actives de phosphore, les iodures la renforcent (9). Nous nous sommes donc demandé si l'iode et les dérivés iodés jouissent, d'une manière générale, d'une activité antirachitique analogue à celle du phosphore. Pour nous en rendre compte, nous avons étudié comparativement l'influence sur le rachitisme expérimental de diverses sources d'iode (6).

Nous nous sommes adressés à :

L'iode bi-sublimé pur ;

L'iodure de potassium cristallisé pur, IK, renfermant 76,51 p.100 d'iode ;

L'iodate de potassium pur desséché, IO^3K à 59,34 p. 100 d'iode ;

L'iodocalcioformine pure cristallisée, préparée spécialement par notre ami Villette et répondant à la formule $\text{CaI}^2.4 (\text{CH}^2)^6 \text{N}^4.12 \text{OH}^2$, renfermant 23,73 p. 100 d'iode ;

L'huile d'œillette iodée (iode dissimulé) à 40 p. 100 d'iode.

Selon notre technique habituelle, des lots de 4 rats blancs de 35 à 45 gr. ont été préalablement rendus rachitiques en sept jours au moyen du régime Randoin-Lecocq. Le contrôle des animaux était assuré par un examen radiographique montrant, comme il a été spécifié plus haut, l'élargissement typique de la zone cartilagineuse d'accroissement diaphyso-épiphysaire de la tête du tibia et de l'humérus. Ultérieurement, ces différents lots de rats reçurent, pendant dix jours le même régime additionné pour 100 gr. de 0 gr. 50, 0 gr. 75, 1 gr., 1 gr. 50, 2 gr. et 3 gr. de l'une ou l'autre des substances précédemment citées. Au bout de ce temps, une nouvelle radiographie et des coupes

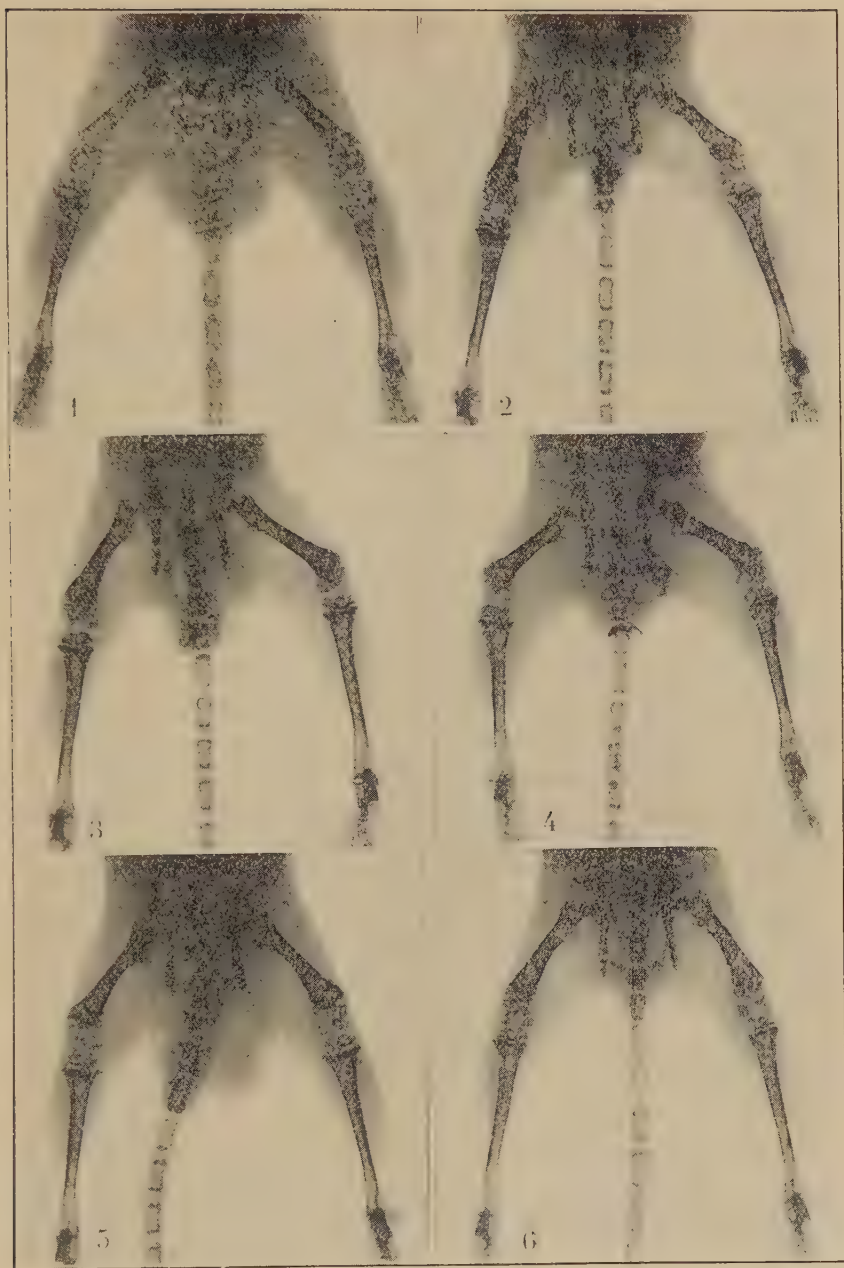


Fig. 2. — Action curative exercée par l'iode et par quelques composés iodés sur le rachitisme expérimental. Les jeunes rats blancs furent préalablement rendus rachitiques au moyen du régime Randoïn-Lecoq donné à titre exclusif, pendant sept jours. Ultérieurement, ils reçurent à titre curatif, pendant dix jours, la même ration additionnée de diverses sources d'iode (I, régime rachitigène pur maintenu; II, addition de 0 gr. 40 p. 100 d'iode; III, addition de 0 gr. 50 d'iodure de potassium; IV, addition de 0 gr. 75 d'iodate de potassium; V, addition de 2 gr. d'iodocalcioformine; VI, addition de 1 p. 100 d'huile d'œillette iodée).

appropriées permettaient d'apprécier la calcification des lésions osseuses primitivement observées (voir fig. 2).

Une guérison nette du rachitisme fut obtenue, au cours de ces essais, par addition à 100 gr. de régime Randoin-Lecoq ; de 0 gr. 50 d'iode ou d'iodure de potassium, de 0 gr. 75 d'iodate de potassium, de 2 gr. d'iodocalcioformine et de 1 gr. d'huile d'œillette iodée.

L'iode et l'iodure de potassium furent ensuite utilisés à des doses inférieures échelonnées de 10 en 10 cgr. ; une bonne calcification fut alors notée avec 0,40 gr. d'iode, mais toutes les autres proportions d'iode et d'iodure se montrèrent nettement insuffisantes.

Il y a lieu de remarquer que l'iode et l'iodure de potassium (à partir de 1 gr. 50 pour 100) et l'iodate de potassium (à partir de 1 gr.) se révélèrent plus ou moins toxiques pour le rat, entraînant d'abord un ralentissement de la croissance et même, plus ou moins rapidement, une chute de poids et la mort des sujets ; les doses actives s'écartaient donc nettement des doses toxiques.

Exprimées en iode, les proportions nécessaires et suffisantes des différents produits utilisés pour guérir le rachitisme expérimental étaient approximativement de 0 gr. 40 pour l'iode bi-sublimé, l'iodure de potassium et l'huile iodée, de 0 gr. 45 pour l'iodate de potassium et de 0 gr. 50 pour l'iodocalcioformine.

L'iode exerce donc sur les lésions rachitiques osseuses du rat une action curative nette, comparable à celle du groupe phosphorique P^2O^5 . Cette action s'observe aussi bien avec l'iode pur qu'avec les composés iodés minéraux ou organiques, la dose d'iode utilisée restant dans tous les cas assez voisine.

La présence d'iode dans la ration constitue ainsi une nouvelle cause d'erreur dans l'estimation de la valeur antirachitique du rapport Ca/P.

L'équilibre phospho-calcaïque des aliments est en définitive beaucoup plus complexe que ne l'imaginaient les premiers auteurs. Le phosphore n'y joue un rôle qu'autant qu'il est sous forme phosphorique et que son action n'est pas entravée ou inhibée par la présence de certains métaux ; par contre l'iode peut, parallèlement au phosphore, jouer un rôle non négligeable. Enfin, certaines substances intervenant dans la calcification osseuse des sujets normaux, peuvent devenir sans action chez les sujets rachitiques (par inhibition de ferments intestinaux utiles).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **J. Alquier** : Contribution à l'étude sur le rat du rachitisme expérimental et des régimes ou substances antirachitiques. « Bull. Soc. Hyg. alim. », 1930, 18, p. 51.
- (2) **H. D. Branon, B. L. Guyatt et H. D. Kay** : Beryllium rickets. « Journ. biol. Chem. », 1931, 92 Sc. Proceed., p. XI.
- (3) **I. Garcia** : Variations du rapport phosphore azote (P : N) de l'os au cours du rachitisme expérimental chez le rat. « C. R. Soc. Biol. », 1935, 119, p. 109.
- (4) **H. D. Kay et D. I. Skill** : Beryllium rickets. II. The prevention and cure of beryllium rickets. « Biochem. Journ. », 1934, 28, p. 1222.
- (5) **R. Lecoq** : Etude expérimentale de l'action antirachitique du phosphore et des composés phosphorés minéraux et organiques. « Bull. Ac. Méd. », 1935, 113, p. 760.
- (6) **R. Lecoq** : Influence de l'iode et de quelques composés iodés minéraux et organiques sur les lésions osseuses du rachitisme expérimental. « C. R. Ac. Sc. », 1937, 204, p. 1891.
- (7) **R. Lecoq et M. L. Barban** : Modification de l'activité antirachitique de l'acide orthophosphorique par fixation de chaînes alcooliques, phénoliques et glucidiques. « Bull. Soc. Hyg. alim. », 1935, 23, p. 121.
- (8) **R. Lecoq et R. Gallier** : Le phosphore est-il doué de propriétés antirachitiques? « Bull. Soc. Thérap. », 1934, 39, p. 179.
- (9) **R. Lecoq et R. Gallier** : Action des iodures dans la calcification osseuse du rat expérimentalement rachitisé. « Bull. Sc. pharmacol. », 1935, 42, p. 526.
- (10) **R. Lecoq et H. Villette** : Phosphore et rachitisme. II. Le rôle de P_2O_5 dans l'activité antirachitique des composés inorganiques du phosphore. « Journ. Pharm. et Chim. », 1933, 18, p. 192.
- (11) **R. Lecoq et H. Villette** : Les bacilles lactiques, le lactose et l'étalon international de vitamine envisagés comme facteurs de calcification chez les rats soumis au régime rachitigène Randoïn-Lecoq. « Ann. Falsif. et Fraudes », 1933, 26, p. 409.
- (12) **R. Lecoq et H. Villette** : Le rôle des groupes phosphoriques et phosphoreux et du métal dans l'activité des composés inorganiques du phosphore. « Bull. Doct. Pharm. », 1934, 23, p. 12.
- (13) **R. Lecoq et F. Villuis** : Phosphore et rachitisme. I. Les différentes sources de phosphore inorganique dans le traitement du rachitisme expérimental. « Journ. Pharm. et Chim. », 1932, 15, p. 393.
- (14) **J. T. Lowe et H. Steenbock** : Cereals and rickets. The hydrolysis of phytin in the intestine. « Biochem. Journ. », 1936, 30, p. 1991.
- (15) **E. V. Mc Collum, N. Simmonds, P. G. Shipley et A. Park** : Studies on experimental rickets. XVI. A delicate biological test for calcium-depositing substances. « Journ. biol. Chem. », 1922, 51, p. 41.
- (16) **G. Mouriquand** : Le phénomène du « refus » dans les dystrophies irréversibles. « Presse Méd. », 1936, 44, n° 8, p. 1537.
- (17) **G. Mouriquand, A. Leulier, M. Bernheim et L. Weill** : Recherches sur les fixateurs du calcium : uiviosensibilité et uiviorésistance. « Bull. Ac. Méd. », 1932, 107, p. 797.
- (18) **G. Mouriquand, A. Leulier et A. Roche** : Magnésium et rachitisme expérimental. « C. R. Soc. Biol. », 1931, 107, p. 676.
- (19) **G. Mouriquand, A. Leulier et L. Weill** : Le rachitisme hypotrophique expérimental. « C. R. Ac. Sc. », 1932, 194, p. 1201.
- (20) **G. Mouriquand, A. Leulier et L. Weill** : L'âge et les antifixateurs du calcium. « C. R. Ac. Sc. », 1932, 194, p. 1029.
- (21) **A. M. Pappenheimer, G. F. Mc Cann et T. F. Zucker** : Experimental rickets in rats. IV. The effect of varying the inorganic constituents of a rickets producing diet. « Journ. exp. Med. », 1922, 35, p. 421.
- (22) **A. M. Pappenheimer, G. F. Mc Cann et T. F. Zucker** : Experimental rickets in rats. V. The effect of varying the organic constituents of a rickets producing diet. « Journ. exp. Med. », 1922, 35, p. 447.
- (23) **V. N. Patwardhan** : The occurrence of a phytinsplitting enzyme in the intestines of albino rats. « Biochem. Journ. », 1937, 31, p. 560.
- (24) **H. Péneau et H. Simonnet** : Régimes simples carencés en facteur lipo-soluble A. « Bull. Soc. Chim. biol. », 1922, 4, p. 192.
- (25) **A. Policard, M. Péhu et J. Baucumont** : Sur quelques mécanismes histologiques dans le rachitisme chez l'enfant. « Presse Méd. », 14 janvier 1935.
- (26) **L. Randoïn et R. Lecoq** : Influence des ferments amylolytiques sur l'évolution de l'avitaminose B provoquée au moyen de régimes riches en amidon. « Journ. Pharm. et Chim. », 1927, 6, p. 340.
- (27) **F. Rogozinski et Zb. Glowczynski** : Sur le rachitisme expérimental. VI. L'influence des sels de magnésium. « Bull. Ac. Pol. Sc. Let. », 1934, 2, p. 197.
- (28) **Rominger et Meyer** : « Zeit. exp. Med. », 1931, 78, p. 259.
- (29) **P. G. Shipley, E. A. Park, E. V. Mc Collum et N. Simmonds** : Studies of experimental rickets. XV. The effects of starvation on the healing of rickets. « Bull. Johns Hopkins Hosp. », 1929, 33, p. 216.
- (30) **H. Steenbock et A. Black** : Fat-soluble vitamins. XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. « Journ. biol. Chem. », 1924, 61, p. 405.
- (31) **F. Villuis** : Influence de quelques sels minéraux et organiques du phosphore sur l'évolution du rachitisme expérimental du rat. « Thèse Doct. Pharm. », Paris, 1932.
- (32) **Weltner** : « Biochem. Zeit. », 1927, 188, p. 381.

CHAPITRE III

DÉSÉQUILIBRES ALIMENTAIRES MINÉRAUX

B. — Le déséquilibre calcium-phosphore, chez le cobaye

Le rachitisme, comme le scorbut, est une maladie osseuse ; l'un et l'autre s'observent chez les jeunes enfants, mais expérimentalement le scorbut s'étudie chez le cobaye et le rachitisme chez le rat. On peut imaginer l'intérêt qu'il y aurait à produire, avec des moyens distincts, l'une et l'autre affection chez la même espèce animale. Ce problème ayant retenu notre attention et le rat se montrant réfractaire au scorbut, ainsi que les discussions entre Mc Collum et ses contradicteurs l'établirent, nous ne pouvions, en définitive, nous adresser qu'au cobaye.

Nous avons cherché, tout d'abord, à réaliser un régime scorbutigène simple, aussi synthétique que possible et répondant aux exigences très spéciales du cobaye (8). Nous y sommes parvenus, en collaboration avec M^{me} Randoïn, en associant les éléments suivants :

Régime C scorbutigène

Peptone de muscle	17
Levure de bière sèche pulvérisée	3
Graisse de beurre.. .. .	5
Amidon de maïs.. .. .	64
Mélange salin d'Osborne et Mendel	2
Chlorure de sodium.. .. .	1,5
Lactate de calcium.. .. .	5
Papier filtre.. .. .	2,5

La peptone, l'amidon de maïs, les sels minéraux et le papier filtre sont mélangés et cuits à part pendant dix à quinze minutes avec une quantité d'eau suffisante pour obtenir une pâte très consistante. La graisse de beurre et la levure sont ensuite ajoutées dans la préparation, après refroidissement partiel.

Le mélange salin d'Osborne et Mendel (7) se prépare avec les éléments suivants :

Carbonate de calcium.. .. .	21,80
Carbonate de magnésium.. .. .	3,90
Carbonate de sodium anhydre	5,54
Carbonate de potassium.. .. .	22,85
Acide phosphorique pur	16,70
(Soit 33,40 d'acide phosphorique officinal.)	
Acide chlorhydrique pur	8,65
(Soit 25,70 d'acide chlorhydrique officinal.)	
Acide sulfurique pur	1,50

Acide citrique cristallisé.. .. .	18,00
Citrate de fer.. .. .	1,00
Iodure de potassium	0,004
Sulfate de manganèse.. .. .	0,013
Fluorure de sodium.. .. .	0,039
Alun de potassium calciné.. .. .	0,004

On mélange avec soin les carbonates, puis on verse successivement les acides en allant du plus fort au plus faible ce qui entraîne un fort dégagement de gaz carbonique. L'acide citrique est préalablement dissous dans le minimum d'eau chaude. Les autres sels sont également dissous dans une petite quantité d'eau et mélangés intimement avec le reste. La mixture obtenue est ensuite évaporée à l'étuve, aux environs de 100°.

Les cobayes adultes de 400 à 600 gr. recevant le régime C, après quelques jours, pendant lesquels ils s'habituent à cette ration, ne tardent pas à prendre du poids, jusqu'au quatorzième ou au dix-huitième jour, époque à laquelle se manifestent les premiers signes de la maladie : sensibilité osseuse, hématomes aux articulations des membres, hémorragies intestinales ou gingivales. La chute de poids devient bientôt rapide et la mort survient entre le vingt-cinquième et le trentième jour.

L'addition quotidienne de 2 cmc. de jus de citron chez le cobaye d'un poids inférieur à 400 gr. (ou de 3 cmc. chez le cobaye dépassant 400 gr.) suffit habituellement à rendre complet le régime C.

Nous avons ensuite constitué une série de régimes du même genre présentant un déséquilibre calcium-phosphore important (9), introduisant tantôt un excès de phosphore et tantôt un très grand excès de calcium, ce dernier corps devant normalement entrer en assez forte proportion dans l'alimentation artificielle du cobaye. Dans tous les cas, le facteur antirachitique manquait (le régime C n'en contient d'ailleurs pas, le cobaye ne paraissant pas en avoir besoin, du moins dans les limites des expériences).

Nous ne mentionnerons ici que les plus typiques des régimes utilisés. Les régimes 16 et 18 sont carencés en calcium et très riches en phosphore :

	Régime 16	Régime 18
Peptone de muscle	17	17
Levure de bière	3	3
Graisse de beurre	5,5	5,5
Amidon de maïs	64	64
Mélange salin Y 16	2	2
Chlorure de sodium	1,5	1,5
Phosphate bipotassique cristallisé.. .. .	5	»
Phosphate disodique cristallisé	»	5
Papier filtre.. .. .	2	2
Jus de citron.. .. .	2 cmc. par animal et par jour	

Ils se préparent de la même façon que le régime C. Le mélange salin Y 16 comporte les éléments ci-après :

Chlorure de sodium.. .. .	40,68
Carbonate de sodium anhydre.. .. .	40,68
Carbonate de magnésium.. .. .	13,67
Citrate ferrique.. .. .	4,80
Iodure de potassium.. .. .	0,01
Sulfate de manganèse.. .. .	0,035
Fluorure de sodium.. .. .	0,115
Alun de potassium calciné.. .. .	0,01

Les régimes 20 et 22 sont, au contraire, carencés en phosphore et très riches en calcium :

	Régime 20	Régime 22
Peptone de muscle	17	17
Levure de bière sèche pulvérisée.. .. .	3	3
Graisse de beurre.. .. .	5	5
Amidon de maïs.. .. .	59	62
Mélange salin Z 84.. .. .	2,5	9
Chlorure de sodium.. .. .	1,5	1,5
Lactate de chaux.. .. .	10	»
Papier filtre.. .. .	2	2,5
Jus de citron.. .. .	2 cmc. par animal et par jour	

La préparation de ces régimes est identique à celle des précédents et la composition du mélange salin Z 84 a été donnée dans le chapitre II.

Alimentés avec les régimes 16, 18, 20 et 22, à l'abri de la lumière (pour se placer dans des conditions favorables à la production du rachitisme), les jeunes cobayes de 125 à 180 gr. ne subissent que peu de variations de poids, soit qu'on enregistre une faible chute (cas du régime 16) ou une faible croissance (cas des régimes 18, 20 et 22). Au-delà du dixième au vingt-troisième jour, ils décroissent, puis meurent sauf dans le cas du régime 22, où la mort survient brusquement sans chute de poids préalable. (Voir fig. 3.)

Au toucher, le squelette des animaux semble mou, peu ossifié, l'abdomen est parfois gonflé, flasque, mais les radiographies ne montrent, en aucun cas, l'élargissement anormal typique de la zone cartilagineuse des os longs. A l'autopsie, on n'observe jamais de lésions rachitiques vraies.

L'addition d'une bonne source de vitamine antirachitique, huile de foie de morue ou ergostérol irradié, à ces divers régimes n'est suivie d'aucune amélioration, ni même d'aucune prolongation de la durée des survies.

On pouvait supposer que les régimes utilisés étaient trop profondément déséquilibrés. Nous avons donc atténué le désé-

équilibre calcium-phosphore et constitué un nouveau régime dont la composition est donnée ci-dessous :

Régime 24

Peptone de muscle..	17
Levure de bière sèche pulvérisée ..	3
Graisse de beurre..	5
Amidon de maïs..	60
Mélange salin Z 84..	5
Chlorure de sodium ..	2
Lactate de calcium..	5
Papier filtre..	3
Jus de citron..	2 cmc. par animal et par jour.

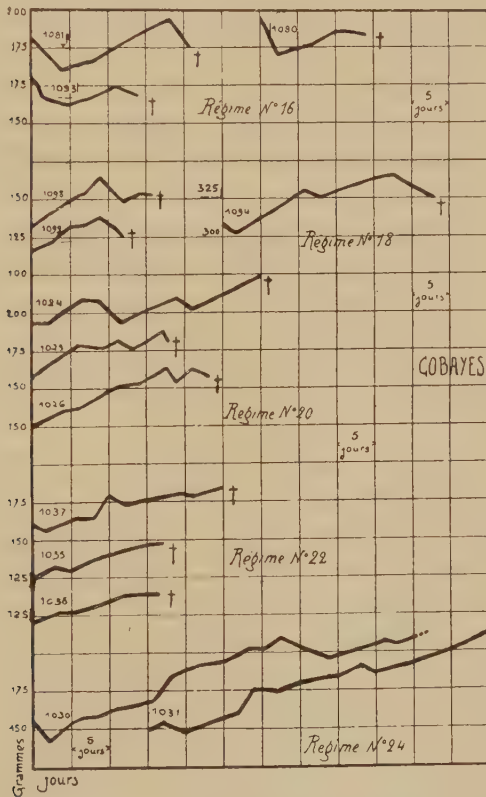


Fig. 3. — Dans le régime du cobaye, le déséquilibre calcium-phosphore n'entraîne pas, comme chez le rat, la production de lésions rachitiques, mais il favorise le développement d'un syndrome ostéo-dystrophique très comparable au scorbut, malgré l'adjonction quotidienne de jus de citron frais. Les résultats les plus typiques furent obtenus avec le régime 16.

On obtient, dans ces conditions, une meilleure croissance et une très longue survie. Mais il ne se développe pas davantage de lésions rachitiques.

Un régime privé de vitamine D et plus ou moins déséquilibré dans son rapport Ca/P se montre donc incapable de produire du rachitisme vrai chez le cobaye.

*
* *

Pour mieux pénétrer ce qui se passe, nous avons soumis des cobayes un peu plus élevés en âge, pesant 200 à 300 gr., au régime 20 qui nous paraissait le plus rationnel. Comparativement, d'autres cobayes reçurent le même régime additionné de 2 p. 100 d'huile de foie de morue (3 et 4).

Les cobayes alimentés à l'aide des deux rations artificielles 20 et 20 *bis* présentent, en huit à dix jours, un état vacuolaire des épiphyses des os longs et une friabilité osseuse générale très nette. Ces symptômes s'accompagnent bientôt d'une chute de poids et d'hémorragies intestinales fréquentes, la mort survenant du quinzième au trentième jour, mais plus fréquemment du vingt-deuxième au vingt-cinquième jours. Ce syndrome ostéodystrophique accompagné d'hémorragies dus à un déséquilibre minéral calcium-phosphore en présence de vitamine antiscorbutique produit avec le régime C, en l'absence de vitamine antiscorbutique.

Il semble bien qu'ici, le déséquilibre calcium-phosphore l'emporte sur l'absence de vitamine D, puisque l'adjonction de cette dernière sous forme d'huile de foie de morue n'empêche pas l'évolution du syndrome chez le cobaye, qu'il soit maintenu à la lumière ou à l'obscurité.

Cependant, les réactions humorales se montrent, chez le cobaye, très comparables à celles qui s'observent chez le rat (3 et 5).

Nous avons, en effet, procédé chez des cobayes soumis aux régimes 20 et 20 *bis* et parallèlement aux régimes naturels variés, à des déterminations de calcémie et de phosphatémie.

Le dosage du calcium a été effectué dans le sérum sanguin par la méthode de Kramer et Tisdall, modifiée par Clark et Colip (2). On mélange, comme on sait, 2 cmc. de sérum limpide, 2 cmc. d'eau distillée et 1 cmc. de solution d'oxalate d'ammonium à 4 p. 100. Le mélange abandonné une demi-heure est centrifugé, décanté, lavé avec une solution ammoniacale et le précipité d'oxalate de calcium est dissous dans l'acide sulfurique

normal titré au bain-marie à 70-80°, au moyen d'une solution de permanganate de potassium N/100.

Le dosage du phosphore minéral sérique a été pratiqué après défécation trichloracétique, par la méthode de Bell et Doisy, modifiée par Briggs (1). Le principe de la méthode est la formation d'acide phospho-molybdique et sa réduction subséquente par l'hydroquinone et l'anhydride sulfureux avec production d'une couleur bleu stable, proportionnelle au phosphore minéral présent. L'excès d'acide molybdique, qui n'est pas entré en combinaison phosphorique, ne se trouve pas réduit. Un dosage colorimétrique effectué comparativement avec une solution de phosphate monopotassique permet d'apprécier la quantité de phosphore minéral sérique.

Les résultats que nous avons obtenus, tant pour la calcémie que pour la phosphatémie, sont exprimés en mgr. pour 100 emc. et groupés dans le tableau suivant :

Jours d'expérience	Régime n° 20		Régime n° 20 bis		Régime varié normal	
	Ca	P	Ca	P	Ca	P
10°... ..	12,9	5,8	12,9	5,8	13,2	7,3
14°... ..	11,0	4,4	13,4	5,4	13,7	6,6
18°... ..	10,6	3,7	12,1	4,8	12,9	7,1
22°... ..	10,9	3,5	11,9	4,2	13,2	7,4

Il est curieux de constater que des modifications humorales du même ordre peuvent, en définitive, aboutir chez des animaux différents à des manifestations variées, telles que le rachitisme, chez le rat, et le scorbut, chez le cobaye (6). Il est vrai que l'un et l'autre syndromes semblent être des manifestations où l'alcalose joue un rôle important; M^{me} Randoïn et ses collaborateurs ont signalé récemment, en effet, que la réserve alcaline augmente pendant la période terminale du scorbut (10).

Il convient, en outre, de noter que l'huile de foie de morue se montre incapable de ramener à la normale les constituants du sérum de cobaye, lorsque ceux-ci reçoivent une ration déséquilibrée dans sa partie minérale. Les réactions des deux espèces animales sont incontestablement très différentes.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **A. P. Briggs** : Some applications of the colorimetric phosphate method. « Journ. biol. Chem. », 1924, 59, p. 255.
- (2) **E. P. Clark** et **J. B. Collip** : A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with a suggested modification. « Journ. biol. Chem. », 1925, 63, p. 461.
- (3) **R. Lecoq** : Choix d'un animal et d'un régime pour l'étude des propriétés antirachitiques des aliments et des médicaments. Influence du déséquilibre alimentaire phospho-calcique sur le rat et sur le cobaye. Communication faite au XXI^e Congrès français de Médecine à Liège, Septembre 1930. « Bull. Doct. Pharm. », 1930, 19, p. 140.
- (4) **R. Lecoq** : Production d'un syndrome ostéo-dystrophique chez le cobaye par déséquilibre minéral de la ration. « C. R. Ac. Sc. », 1931, 193, p. 442.
- (5) **R. Lecoq** : Troubles humoraux provoqués chez le cobaye au moyen d'un déséquilibre phospho-calcique du régime alimentaire « C. R. Soc. Biol. », 1931, 108, p. 399.
- (6) **R. Lecoq** : Importance de l'équilibre alimentaire et spécialement de l'équilibre phospho-calcique dans la constitution des régimes expérimentaux. II^e Congrès international de Pathologie comparée, Paris, Octobre 1932. « C. R. et Communications », 1932, 2, p. 372.
- (7) **T. B. Osborne** et **L. B. Mendel** : The nutritive value of the wheat kernel and its milling products. « Journ. biol. Chem. », 1919, 37, p. 557.
- (8) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : Constitution d'un nouveau régime artificiel défini, producteur d'avitaminose C, permettant l'étude du scorbut et la recherche de la vitamine antiscorbutique. « Journ. Pharm. et Chim. », 1929, 10, p. 338.
- (9) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : Est-il possible de produire du rachitisme expérimental chez le cobaye? « C. R. Ac. Sc. », 1930, 191, p. 732.
- (10) **L. Randoïn**, **A. Raffy** et **L. Aguirrezabala** : Détermination de la réserve alcaline chez les cobayes normaux et scorbutiques. « C. R. Soc. Biol. », 1937, 124, p. 621.

CHAPITRE IV

DÉSÉQUILIBRES ALIMENTAIRES MINÉRAUX

C. — Le déséquilibre sodium-calcium, chez le rat et chez le pigeon

Il semble que le brusque retour à l'alimentation normale d'un animal préalablement soumis à un régime fortement déséquilibré quant au rapport Ca/P, aboutisse à un déséquilibre d'un autre ordre également préjudiciable.

Hess, Weinstock, Benjamin et Gross ont constaté, en effet, chez les rats préalablement rachitisés, recevant brusquement un régime varié considéré comme satisfaisant, l'apparition fréquente, en moins de quarante-huit heures, de crises de tétanie (3).

Le jeûne prolongé peut également entraîner, selon Wilder, chez le rat rachitique, l'apparition d'accidents du même ordre, alors que rien de semblable ne s'observe dans le jeûne du rat normal (15).

Une meilleure connaissance de ces phénomènes est due à Karelitz et Shohl (6), qui ont montré que la tétanie survenait plus fréquemment chez les rats rachitisés, après addition à la ration d'une forte proportion de phosphate disodique cristallisé (4 gr. 24 p. 100). On enregistre parallèlement une forte élévation de la phosphatémie et une chute parallèle de la calcémie.

Les accidents signalés par les auteurs précédents ne surviennent pas régulièrement. Nous avons eu l'occasion de les reproduire en parfaite concordance avec leurs affirmations. L'irrégularité des phénomènes observés montre que le problème est plus complexe encore qu'il n'est apparu aux expérimentateurs précédents. Sans doute, le calcium joue un rôle modérateur vis-à-vis du système neuro-musculaire ; mais il n'est pas seul en cause.

Mc Collum et Orent ont montré notamment que les jeunes rats privés de magnésium présentent une hypersensibilité nerveuse très grande se traduisant par des bondissements au moindre bruit et aboutissant, après des périodes d'agitation, à des crises convulsives tourbillonnantes suivies de périodes d'abattement (9).

Par ailleurs, Day, Kruse et Mc Collum ont constaté que les déficiences en calcium et en magnésium ajoutent leurs effets (1).

D'autre part, Gross et Underhill ont établi qu'un calcium faible et un potassium élevé sont des facteurs de production d'irritabilité nerveuse (2). Leulier et ses divers collaborateurs ont, en outre, précisé par voie chimique, le rôle du potassium dans l'excitabilité du muscle (8).

Le rôle du sodium n'est pas moins important. En effet, l'ingestion de bicarbonate de sodium est, ainsi que l'ont montré Howland et Mariott, favorisante, au même titre que l'ingestion de phosphates alcalins (4). Tisdall insiste justement sur l'influence de l'ion sodium dans la production de la tétanie (14).

En définitive, force nous est de remonter aux expériences initiales de Ringer et de Lœb qui, les premiers, reconnurent l'antagonisme existant entre certains sels métalliques (11).

La teneur de l'eau de mer en chlorure de sodium, la présence constante de ce sel dans les humeurs d'organismes très divers, conduisirent Ringer à utiliser le sérum dit physiologique dans ses recherches sur le cœur de grenouille. Mais, contre toute attente, le cœur dans ce milieu ne put conserver son rythme normal. Les contractions d'abord affaiblies, cessèrent dix minutes environ après le début de l'immersion, le muscle cardiaque ne répondant plus aux excitations électriques. Au contraire, celles-ci redevinrent efficaces après addition d'une minime quantité de calcium, lequel permit aux battements spontanés de réapparaître. Mais le cœur en état d'hypertonie présentait alors une phase diastolique plus courte, une tendance progressive vers un arrêt en systole.

Etudiant les effets produits par l'addition des différents sels, Ringer nota que des traces de potassium suppriment l'excès de tonicité. C'est ainsi qu'il fut conduit à utiliser une solution isotonique contenant pour 100 molécules de chlorure de sodium, 2 molécules de chlorure de calcium et 2 molécules de chlorure de potassium.

Lœb établit ultérieurement que l'influence des milieux physiologiques tient moins à la présence de tel ou tel sel qu'à leur antagonisme. Aussi désigna-t-il ces milieux sous le nom de solutions *physiologiquement équilibrées* et insista-t-il sur le « balancement » des ions métalliques. Une série de recherches lui montra qu'il fallait joindre le magnésium au trois éléments précédents,

l'équilibre des ions calcium, sodium, potassium, magnésium, étant un caractère spécifique des milieux humoraux.

Lœb établit d'ailleurs que l'excitabilité des muscles est fonction de la valeur du rapport :

$$\frac{(\text{Sodium} + \text{Potassium})}{(\text{Calcium} + \text{Magnésium})}$$

ce rapport oscillant normalement entre 29,2 et 33,3.

Comme le potassium et le magnésium sont en quantités pratiquement négligeables dans le sérum sanguin, dans la majorité des cas, ce rapport se simplifie et dépend presque uniquement des deux facteurs les plus importants : sodium et calcium.

Une forte élévation du rapport s'observe dans la tétanie expérimentale du chien produite par parathyroïdectomie. Gross et Underhil ont nettement observé des chiffres s'élevant jusqu'à 52,8 peu de temps avant la mort des animaux.

Netter, bien avant les travaux de Blum, pensait que dans l'épilepsie, les résultats heureux du régime déchloruré sont moins en relation avec la diminution du chlore ingéré qu'avec la diminution du sodium, lequel agit comme antagoniste du calcium.

Mc Collum, Simmonds et Becker (10) furent conduits à attribuer à un excès de chlorure de sodium la production chez le rat d'une ophtalmie comparable à la xérophtalmie avitaminique, mais se produisant avec des régimes contenant d'appréciables quantités de vitamine A, fournies soit par 2 à 5 p. 100 de beurre, soit par 2 p. 100 d'huile de foie de morue. Cette ophtalmie apparaissant seulement avec des régimes renfermant des mélanges salins spéciaux, avait reçu le nom d'*ophtalmie saline*. Mori confirma la réalité des faits et l'identité de cette ophtalmie avec la xérophtalmie.

La guérison de l'ophtalmie dite saline, était obtenue par substitution du mélange salin 185 aux mélanges salins XX et XXI incriminés, ou encore par addition de 4 à 10 p. 100 de germe de blé ou 3 à 6 p. 100 de foie de bœuf. L'addition d'huile de germe de blé et la substitution de citrate ferrique au sulfate ferreux (ce dernier figurant dans les mélanges XX et XXI) empêchant l'apparition de l'ophtalmie, Simmonds, Becker et Mc Collum admirent l'intervention de la vitamine E dans le métabolisme du fer et la question dévia (13). En réalité, comme le montra

Jones, le sulfate ferreux favorisait l'oxydation et par conséquent la destruction de la vitamine A, l'ophtalmie ne dépendait finalement ni d'un excès de chlorure de sodium ni d'une absence de vitamine E, mais d'une carence en vitamine A insoupçonnée (5).

Nous avons essayé de donner à des rats de 50 à 70 gr. des régimes riches en chlorure de sodium; mais, pratiquement, sans succès.

Nous ne les rappelons ici que pour mémoire :

	I	II
Peptone de muscle.. .. .	17	17
Levure de bière sèche pulvérisée.. .. .	3	3
Graisse de beurre.. .. .	5	5
Huile d'olive.. .. .	6	6
Saccharose.. .. .	60	53
Mélange salin d'Osborne et Mendel.. .. .	4	4
Chlorure de sodium.. .. .	5	12
Solution huileuse d'ergostérol irradié au 1/10.000.. .. .	X gouttes	X gouttes

Une croissance analogue à la normale fut obtenue avec la ration I et une croissance subnormale avec la ration II. Des différences de 30 à 40 gr. en faveur du premier lot de rats furent observées après cent-cinquante jours de régime, mais en aucun cas, il ne fut noté d'accidents nerveux. Il convenait donc de chercher une autre voie.

* * *

Etudiant l'action des déséquilibres alimentaires organiques nous avons été amenés à constater, chez le pigeon, que l'addition de chlorure de sodium à un régime renfermant 82 p. 100 de peptone de muscle ou de peptone pancréatique d'ovalbumine, accélère la rapidité d'apparition des accidents polynévritiques. Nous nous sommes demandés, dans ces conditions, s'il n'y avait là, de la part de sel sodique, qu'une action accessoire ou si la simple introduction de chlorure de sodium dans une ration, par ailleurs équilibrée, pourrait entraîner chez le pigeon, animal particulièrement sensible, des crises polynévritiques (7).

En accord avec l'exposé précédent, cette excitation nerveuse (si elle existait) pourrait aussi bien être produite par un autre sel sodique tel que le sulfate de sodium, par exemple; dans l'un et l'autre cas, une large addition de sodium ayant, comme corollaire, une exagération importante du rapport Na/Ca.

En vue de vérifier cette hypothèse, nous avons procédé aux

essais suivants : quatre séries de 20 pigeons adultes de 350 gr. environ, reçurent quotidiennement et par gavage 20 gr. d'un des quatre régimes ci-après dérivés du régime RS-Saccharose dont nous préciserons l'origine dans le chapitre VI.

	I	II	III	IV
Ovalbumine purifiée.. .. .	5	5	5	5
Fibrine purifiée.. .. .	5	5	5	5
Caséine purifiée.. .. .	6	6	6	6
Graisse de beurre.. .. .	4	4	4	4
Saccharose.. .. .	54	61	54	61
Mélange salin d'Osborne et Mendel.. .. .	4	4	4	4
Chlorure de sodium.. .. .	12	5	»	»
Sulfate de sodium cristallisé officinal.. .. .	»	»	12	5
Agar-agar.. .. .	8	8	8	8
Papier filtre.. .. .	2	2	2	2

Les poids et la température centrale des sujets étaient déterminés chaque jour. Les animaux avaient près d'eux des réserves d'eau à leur disposition.

Chacune des séries précédentes fut subdivisée en 5 lots de 4 sujets. Le premier lot reçut le régime pur, sans aucune addition ; les second, troisième, quatrième et cinquième lots reçurent, par contre, des additions de levure de bière sèche pulvérisée, échelonnées de 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr., et 4 gr. par jour. Cette levure, bonne source de vitamines B, complétait la ration d'une façon satisfaisante quand le chlorure ou le sulfate de sodium étaient remplacés dans la ration par une égale quantité de saccharose. Les survies atteignaient quatre à six mois déjà, avec 0 gr. 50 de levure (dose un peu faible) ; elles dépassaient sept mois, dans tous les autres cas.

Les durées moyennes des survies observées au cours de nos essais sont exprimés en jours ou en mois et groupées dans le tableau ci-après :

	I	II	III	IV
Régime sans addition de levure.. .. .	16-25 j.	16-25 j.	10-20 j.	16-25 j.
Régime + 0 gr. 50 de levure.. .. .	17-35 j.	2- 4 m.	10-20 j.	4- 6 m.
Régime + 1 gr. de levure.. .. .	20-40 j.	3- 4 m.	10-20 j.	5- 6 m.
Régime + 2 gr. de levure.. .. .	20-40 j.	3- 4 m.	10-20 j.	5- 6 m.
Régime + 4 gr. de levure.. .. .	20-40 j.	3- 4 m.	10-20 j.	plus de 7 m.

Dans tous les cas (sauf le dernier : régime IV + 4 gr. de levure), les pigeons moururent après avoir présenté des crises poly-névritiques dues soit à l'avitaminose B (cas sans levure et régime IV + 0 gr. 50 de levure), soit au déséquilibre alimentaire (tous les autres cas avec levure).

Avec 12 p. 100 de chlorure ou de sulfate de sodium, le déséquilibre apparaît particulièrement accentué, la mort des sujets

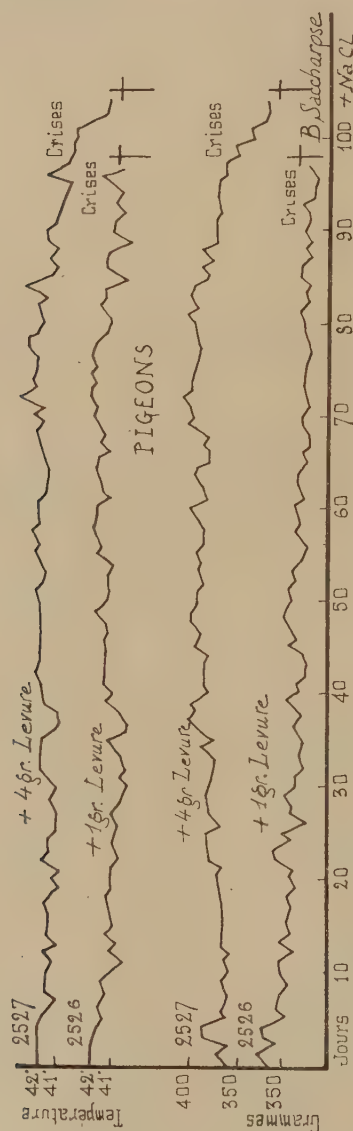


Fig. 4. — Le déséquilibre sodium-calcium obtenu par enrichissement en chlorure de sodium d'une ration normalement équilibrée (RS-Saccharose), aboutit à la production, chez le pigeon, de crises polynévritiques typiques, malgré l'addition quotidienne de larges doses (1 gr. et 4 gr., par exemple) de levure de bière desséchée, donnée comme source de vitamines B. En dehors de toute addition de chlorure de sodium, le régime RS-Saccharose (à 66 p. 100 de glucides), à la dose de 20 gr. par jour et complète par 1 gr. de levure, permet normalement des survies dépassant six mois.

survenant assez rapidement, spécialement dans le cas du sulfate de sodium. Les fèces se montrent alors très fortement chargées de pigments biliaires.

Avec 5 p. 100 de chlorure ou de sulfate de sodium, le déséquilibre ne se manifeste que très atténué, la mort intervenant seulement au bout de plusieurs mois (voir fig. 4). Au contraire, de l'observation précédente, le sulfate de sodium se montre dans ces conditions moins déséquilibrant que le chlorure de sodium. La preuve en est fournie par la possibilité de maintenir en bon état de santé les pigeons recevant à la fois de faibles doses de sulfate sodique et une très large proportion de vitamines B (4 gr. de levure de bière).

Le chlorure de sodium et le sulfate de sodium ajoutés en plus ou moins fortes proportions à des régimes complets normalement équilibrés, entraînent donc chez le pigeon l'apparition de crises polynévritiques, manifestations de déséquilibre alimentaire. Aux fortes doses, le sulfate de sodium se montre plus déséquilibrant que le chlorure de sodium; aux doses faibles, au contraire, le chlorure de sodium est plus déséquilibrant que le sulfate de sodium.

Il est vraisemblable que le déséquilibre du rapport Na/Ca est la cause des accidents polynévritiques observés chez les pigeons, comme des accidents tétaniques observés chez les rats. Cependant le mécanisme qui les déclenche est très différent dans ces deux cas.

Chez le rat, les accidents apparaissent sur un terrain déjà alcalosique et semblent dûs à un hypofonctionnement parathyroïdien, chez des sujets préalablement soumis à un régime trop riche en calcium. Sous l'influence du phosphate disodique ou d'un régime végétal varié alcalinisant, le déséquilibre acido-basique s'accroît dans le sens de l'alcalose; il y a fuite calcique urinaire exagérée et hypocalcémie de réaction qui conditionne l'apparition des crises tétaniques.

Chez le pigeon, tout porte à croire que l'excès d'électrolytes (notamment de chlorure de sodium) entraîne un fonctionnement exagéré de la cortico-surrénale qui, rapidement débordée, devient cause d'épuisement des réserves hépatiques, d'hypoglycémie et de déséquilibre acido-basique, avec tendance acidosique (7). Cette acidose serait, plus ou moins directement, cause des crises polynévritiques.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **H. G. Day, H. D. K. Kruse et E. V. Mc Collum** : Studies on magnesium deficiency in animals. VII. The effects of magnesium deprivation, with a superimposed calcium deficiency, on the animal body, as revealed by symptomatology and blood changes. « Journ. biol. Chem. », 1935, **112**, p. 337.
- (2) **E. G. Grass et F. P. Underhill** : The metabolism of inorganic salts. I. The organic ion balance of the blood in parathyroid tetany. « Journ. biol. Chem. », 1922, **54**, p. 105.
- (3) **A. F. Hess, M. Weinstock, H. R. Benjamin et J. Gross** : The induction of tetany in rachitic rats by means of a normal diet. « Journ. biol. Chem. », 1931, **90**, p. 737.
- (4) **J. Howland et W. Mc K. Marriott** : « Quat. J. Méd. », 1917-18, **11**, p. 289.
- (5) **J. H. Jones** : The relation of the inorganic constituents of a ration to the production of ophtalmia in rats. « Journ. biol. Chem. », 1927, **75**, 139.
- (6) **S. Karelitz et A. T. Shohl** : Rickets in rats. I. Metabolism studies on high calcium-low phosphorus diets. « Journ. biol. Chem. », 1927, **73**, p. 655.
- (7) **R. Lecoq** : Sels de sodium et déséquilibre. « C. R. Soc. Biol. », 1937, **125**, p. 434.
- (8) **A. Leulier** : Le potassium : microdosage, fixation, répartition. « Bull. Soc. Chim. biol. », 1933, **16** p. 158.
- (9) **E. V. Mc Collum et E. R. Orent** : Effects on the rat of deprivation of magnesium. « Journ. biol. Chem. », 1931, **92**, n° 1, « Sc. proceed. », p. XXX.
- (10) **E. V. Mc Collum, N. Simmonds et J. E. Becker** : Further studies on the cause of ophtalmia in rats produced with diets containing vitamin A. « Journ. biol. Chem. », 1925, **64**, p. 161.
- (11) **Ringer et Loeb**, cités d'après **L. Cunault** : Sur le rôle du calcium à l'état normal et dans les états pathologiques. « Thèse. Doct. Méd. », Paris, 1926.
- (12) **F. Siacca** : Chlorure de sodium et glycémie. « Il Policlinico, sez. pratica », 26 octobre 1936, **43**, p. 1914.
- (13) **N. Simmonds, J. E. Becker et E. V. Mc Collum** : The relation of vitamin E to iron assimilation. « Journ. biol. Chem. », 1927, **74**, n° 1, « Sc. proceed », p. LXVIII.
- (14) **F. F. Tisdall** : The influence of the sodium ion in the production of tetany. « Journ. biol. Chem. », 1922, **54**, p. 35.
- (15) **T. S. Wilder** : The tetany of fasting in experimental rickets. « Journ. biol. Chem. », 1929, **81**, p. 65
-

CHAPITRE V

DÉSÉQUILIBRES ALIMENTAIRES ORGANIQUES

A. — Les diéto-toxiques chez le cobaye et chez le rat

Holst et Fröhlich (6), interprétant et reproduisant les expériences de Théobald Smith, ont montré les premiers qu'il est possible de produire, chez le cobaye, un scorbut expérimental typique, en alimentant uniquement cet animal de grains d'orge, la paille étant donnée comme litière et l'eau comme boisson à volonté. L'introduction dans le régime d'aliments frais, en général, et de jus de citron, en particulier, constitue une bonne source de facteur antiscorbutique.

Ultérieurement, Weill et Mouriquand ont établi que si, ayant fait germer les grains d'orge, on nourrit exclusivement le cobaye avec l'herbe qui en est issue, on détermine soit la mort brusque, soit des accidents graves avec convulsions, diarrhée et mort, entre le troisième et le sixième jour (14). Tout se passe comme si l'herbe d'orge était douée d'un redoutable pouvoir toxique. Cependant, si l'on unit dans une même ration, l'orge scorbutigène et l'herbe d'orge toxique, on ne produit plus aucun trouble chez l'animal qui jouit, avec un tel régime, d'une croissance normale et d'une santé parfaite pendant plus de trois années.

La toxicité de l'herbe d'orge, bonne source de vitamine antiscorbutique, apparaît liée à certaines modalités diététiques ; elle est en quelque sorte *conditionnelle*. C'est aux substances de ce type que Mouriquand applique le terme de *diéto-toxiques* (8).

Mouriquand et Michel, utilisant un régime composé quotidiennement de (10) :

Orge..		30 gr.
Foin..		10 gr.
Jus de citron cru..		5 cmc.

ont montré que les cobayes s'adaptent fort bien à cette ration monotone et présentent des survies pratiquement indéfinies. Toutefois, les très gros sujets — pour qui la dose de facteur anti-

scorbutique est à peine suffisante — présentent parfois, vers le centième jour, des manifestations de scorbut atténué qui ne s'observent plus lorsque la dose de jus de citron est portée à 10 cmc.

En l'absence de jus de citron, les accidents scorbutiques se manifestent à partir du quinzième ou vingtième jour et les animaux meurent aux environs du trentième jour.

Si, dans le régime précédent, on remplace le jus de citron cru par du jus de citron stérilisé pendant 1 h. $\frac{1}{2}$ à 120°, on voit apparaître des accidents de scorbut chronique :

vers le quarante-cinquième jour avec une dose quotidienne de 5 cmc.

vers le quatre-vingtième jour avec une dose quotidienne de 10 cmc.

Avec 20 et 40 cmc. de jus de citron stérilisé, les cobayes restent normaux jusque et au-delà du cent-trentième jour.

La suppression du foin dans le régime précipite l'apparition de la dystrophie qui se développe, notamment, du trentième au trente-cinquième jour quand l'addition quotidienne de jus de citron stérilisé est de 10 cmc.

Ajoutons que si les phénomènes ostéo-hémorragiques étant apparus, on rééquilibre la ration en ajoutant à nouveau du foin, on atténue et on fait même disparaître pour un temps les phénomènes scorbutiques, exactement comme si on avait ajouté au régime la vitamine C, cependant inexistante dans le foin (12).

Le simple fait d'enlever le foin du régime des cobayes, ceux-ci étant maintenus à l'orge et recevant 10 cmc. de jus de citron cru, entraîne chez les animaux des déchéances organiques progressives suivies plus ou moins rapidement de mort, celle-ci survenant habituellement entre le cinquante-cinquième et le quatre-vingtième jour, les longues survies étant l'exception. La suppression du foin, cause de carences multiples, intervient donc, dans tous les cas, comme élément de déséquilibre de la ration.

Mouriquand et Michel ont montré, en 1922, que l'addition de 3 cmc. 5 d'huile de foie de morue au régime équilibré (orge + foin, complété par 10 cmc. de jus de citron cru) se montre sans effet. Par contre, la même addition d'huile de foie de morue faite en l'absence de foin, entraîne en quinze à trente jours, l'apparition de troubles osseux graves, avec fractures spontanées fréquentes et hémorragies comparables, par conséquent, aux

accidents scorbutiques, la mort des sujets survenant ensuite du vingt-neuvième au quatre-vingtième jour (11).

Le régime déséquilibré (orge + jus de citron), donné seul, ne trouble pas la nutrition osseuse. Tout se passe donc comme si l'huile de foie de morue devenait toxique et ostéodystrophique pour l'animal en présence d'un régime déséquilibré. Dans ce cas, l'huile de foie de morue mérite le nom de diéto-toxique. En outre des lésions ostéo-dystrophiques, Mouriquand et Bernheim ont noté une dégénérescence graisseuse du foie (9).

La guérison de la maladie peut être obtenue comme précédemment par simple addition de foin.

Bezssonoff a noté, en 1923, que l'adjonction quotidienne de deux gouttes d'huile de foie de morue au régime scorbutigène qu'il utilise habituellement (vraisemblablement déséquilibré) entraîne chez le cobaye une perte brusque de poids, de l'enflure des cuisses et des régions cloacales (2). C'est en somme, la confirmation de l'observation précédente que cet auteur nous apporte.

Par ailleurs, Boock et Trevan ont constaté que l'addition d'huile de foie de morue à un régime satisfaisant est bien supportée par les cobayes (3).

L'addition aux régimes précédents, étudiés par Mouriquand et Michel, de 25 mgr. par jour d'extrait thyroïdien entraîne également l'apparition d'un syndrome ostéo-dystrophique, en présence de jus de citron frais ou stérilisé, et accélère, en leur absence, l'apparition des accidents scorbutiques (13).

C'est ainsi qu'avec le régime scorbutigène (orge + foin), la sensibilité du squelette apparaît dès le huitième jour, la mort se produisant entre le vingtième et le vingt-quatrième jour.

Chez les sujets recevant 5 cmc. de jus de citron cru, les lésions osseuses étaient également très nettes au huitième jour; avec 10 cmc., elles étaient reculées au dixième jour et avec 20 cmc. au vingt-huitième jour. Par contre, 40 cmc. de jus de citron assuraient un bon état prolongé, de même que le régime varié, malgré l'extrait thyroïdien. L'action toxique de cet extrait entraîne une exagération du métabolisme qui peut donc se trouver compensée par un large apport de vitamine anti-scorbutique.

*
* *

Ces faits sont à rapprocher des observations faites par Chevallier et ses collaborateurs sur le rat blanc et ayant trait à certaines manifestations d'hypervitaminose A. Cette hypervitaminose A, signalée pour la première fois par Takahashi, a été confirmée par de nombreux auteurs ; elle comporte une cachexie généralisée, des lésions cutanées et une parésie des membres antérieurs. Ces accidents ne s'observeraient pas avec de larges doses de carotène, ou provitamine A, qui nécessite une transformation préalable dans le foie (7).

Chevallier, Cornil et Chabre (4) ont constaté, notamment, que les rats préalablement soumis à un régime carencé en facteur A, succombent très rapidement lorsqu'ils absorbent chaque jour 80 mgr. d'un produit renfermant 56.000 unités internationales de vitamine A par cmc. Par contre, si des animaux sont soumis à un régime normal contenant des végétaux verts, ils peuvent recevoir pendant trois mois la dose précédente de vitamine A sans présenter de troubles marqués.

Chevallier et Baert ont noté, d'autre part, que l'avitaminose A entraîne une exagération du métabolisme de base chez les rats tandis que l'hypervitaminose entraîne, au contraire, une diminution des échanges respiratoires. Ces résultats ont été rapportés et développés dans la thèse de Baert (1).

Ultérieurement, Chevallier, Cornil et Combe (5) ont établi que l'action protectrice des végétaux verts pouvait être attribuée, au moins pour une part, à leur richesse en vitamines B. De larges additions de levure de bière permettent, en effet, le maintien du métabolisme de base à son taux normal, malgré l'adjonction à la ration de fortes proportions de vitamine A (2.800 unités par jour). A notre avis, la cellulose apportée par ces végétaux (comme par le foin dans les cas des cobayes) intervient également pour une part en favorisant l'élimination des toxines et déchets, par l'intestin.

Chevallier, Cornil et Combe ont montré, en outre, que l'addition de thyroxine exagérant le métabolisme basal du rat, supprime pratiquement l'effet bienfaisant exercé par un large apport de vitamines B sous forme de levure.

L'action de l'extrait thyroïdien, de la thyroxine, ou plus simplement l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde s'oppose donc, d'une façon générale, à l'action des vitamines A, B ou C.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **H. Baert** : Contribution à l'étude des variations du métabolisme sous l'influence de la vitamine A. « Thèse Doct. Pharm. », Marseille, 1934.
 - (2) **N. Bezssonoff** : Sur une préparation antiscorbutique et sur le rôle de la vitamine A dans le scorbut expérimental. « Bull. Soc. Hyg. alim. », 1923, **13**, p. 14.
 - (3) **E. Boock et J. Trevan** : The food value of mangolds and the effects of deficiency of vitamin A on the guinea-pigs. « Biochem. Journ. », 1922, **16**, p. 780.
 - (4) **A. Chevallier, L. Cornil et P. Chabre** : Sur l'influence de doses massives de vitamine A chez des animaux soumis à un régime normal. « C. R. Soc. Biol. », 1934, **115**, p. 541.
 - (5) **A. Chevallier, L. Cornil et R. Combe** : Sur l'influence des vitamines B et A⁵ sur le métabolisme du rat. « C. R. Soc. Biol. », 1935, **118**, n° 6, p. 574.
 - (6) **A. Holst et T. Fröhlich** : Experimental studies relating to ship beriberi and scurvy. « Journ. Hyg. », 1907, **7**, p. 634-671.
 - (7) **J. T. Lewis et L. Reti** : Sur l'hypervitaminose A et l'inocuité des fortes doses de provitamine A (carotène cristallisé). « C. R. Soc. Biol. », 1935, **118**, p. 577.
 - (8) **G. Mouriquand** : Les diéto-toxiques. « Presse Méd. », 1926, **34**, n° 35, p. 545.
 - (9) **G. Mouriquand et M. Bernheim** : Diéto-toxiques et protection du foie par l'équilibre alimentaire. « C. R. Ac. Sc. », 1933, **197**, n° 20, p. 1159.
 - (10) **G. Mouriquand et P. Michel** : Dessiccation et perte du pouvoir antiscorbutique des végétaux frais. « C. R. Soc. Biol. », 1920, **83**, p. 865.
 - (11) **G. Mouriquand et P. Michel** : De l'action de certains aliments gras sur le métabolisme osseux. Adjuvants et antagonistes de la substance antiscorbutique. « C. R. Soc. Biol. », 1922, **86**, p. 1170.
 - (12) **G. Mouriquand et P. Michel** : Adjuvants non antiscorbutiques de la substance antiscorbutique. « C. R. Soc. Biol. », 1922, **87**, p. 1404.
 - (13) **G. Mouriquand, P. Michel et R. Sanyas** : Glandes endocrines et syndromes de carence. « Rev. franç. Endocr. », 1923, **1**, p. 109.
 - (14) **E. Weill et G. Mouriquand** : Sur le moment d'apparition de la substance antiscorbutique et sur les accidents provoqués chez les cobayes par les grains d'orge aux différents stades de leur germination « C. R. Soc. Biol. », 1919, **82**, p. 184.
-

CHAPITRE VI

DÉSÉQUILIBRES ALIMENTAIRES ORGANIQUES

B. — Les déséquilibres glucidiques, chez le pigeon et chez le rat

En partant d'une nourriture naturelle convenant parfaitement aux pigeons, c'est-à-dire en prenant comme base la composition chimique d'un *mélange de graines*, M^{me} L. Randoïn et H. Simonnet sont arrivés à constituer, par approximations successives, un régime artificiel renfermant 66 p. 100 de glucides, satisfaisant quand il est complété par une bonne source de vitamines B (23). La meilleure source de vitamines B et la plus maniable est, dans ce cas, la levure de bière cultivée sur moût de malt et deséchée dans le vide ; elle fournit en bonne proportion les diverses vitamines B indispensables au pigeon (3).

Le régime Randoïn-Simonnet répond (sauf quelques modifications de détail) à la composition centésimale ci-après :

Régime R. S.	
Caséine purifiée..	6
Fibrine purifiée..	5
Ovalbumine purifiée..	5
Graisse de beurre..	4
Glucide : saccharose par exemple..	66
Mélange salin d'Osborne et Mendel	4
Agar-agar..	8
Papier filtre..	2

On le prépare par simple mélange des poudres ; les matières grasses étant ultérieurement versées et intimement mêlées par malaxage. Il doit être donné à des pigeons adultes, de 350 gr. environ, à la dose de 20 gr. par jour ; de l'eau distillée étant ajoutée par ailleurs librement. Les pigeons du type voyageur, provenant d'un même élevage, sont ceux qui conviennent le mieux. Le poids et la température centrale sont déterminés quotidiennement. Des additions de levure de bière sèche pulvérisée de 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr. et 4 g. par jour permettent les survies ci-après :

Régime à 66 p. 100 de saccharose	sans levure		16-25 jours
Régime à 66 p. 100 de saccharose	+ 0 gr. 50 de levure..		4-6 mois
—	+ 1 gr. de levure..		plus de 6 mois
—	+ 2 gr. —		—
—	+ 4 gr. —		—

L'addition de 1 gr. de levure protégeant l'animal de tout accident, pendant six mois, pourrait sembler suffisante. Nous avons cependant été amené à constater que des accidents polynévritiques légers pouvaient apparaître aux environs du dixième mois et que, par conséquent, la dose de 2 gr. est plutôt à conseiller.

Avec le glucose et avec le maltose, les résultats sont meilleurs qu'avec le saccharose; des survies de plus de six mois sont obtenues, même avec une simple addition de 0 gr. 50 de levure par jour.

Des recherches récentes de Duffau sur les troubles du métabolisme glucidique, au cours de l'avitaminose B, se montrent cependant en faveur d'une addition optima quotidienne de 2 gr. de levure de bière, même en présence de glucose (2). Compte tenu de ce complément indispensable de la ration, les trois sucres : glucose, maltose et saccharose, peuvent sans inconvénient se substituer l'un à l'autre dans le régime du pigeon, dans la proportion de 66 p. 100 (6).

Il n'en est pas de même de tous les sucres, spécialement du galactose (4 et 18) et du lactose (17) ainsi que nous l'avons signalé avec Randoin, et, à un degré moindre, du lévulose, ainsi que nous avons été amené à le constater (5 et 11), et comme M^{me} Randoin et Milhaud l'ont confirmé ensuite (22).

Voici d'ailleurs les survies que nous avons obtenues au cours d'une série d'essais pratiqués avec ces divers glucides, opérant chaque fois avec des lots de 4 pigeons au moins :

	Galactose 66%	Lactose 66%	Lévulose 66 %
Régime sans levure.. .. .	6-15 j.	15-35 j.	20-30 j.
Régime à 66 p. 100 + 0 gr. 50 levure.. .. .	6-15 j.	18-30 j.	30-35 j.
Régime à 66 p. 100 + 1 gr. de levure.. .. .	6-15 j.	18-30 j.	70-100 j.
Régime à 66 p. 100 + 2 gr. de levure.. .. .	6-15 j.	18-35 j.	plus 6 m.
Régime à 66 p. 100 + 4 gr. de levure.. .. .	6-15 j.	15-35 j.	3 à 4 m.

Le galactose et le lactose se séparent nettement, comme on peut le constater, des autres sucres, puisqu'ils se montrent tout à fait incapables d'assurer l'équilibre d'une ration, dans laquelle ils entrent à raison de 66 p. 100 (voir fig. 5 et 6).

Dans tous les cas, la mort des sujets survient au milieu des crises polynévritiques, malgré la présence de larges proportions de vitamines B : 4 gr. de levure par jour, par exemple (voir fig. 7). Ces accidents étaient reconnus jusque-là comme caractéristiques de l'avitaminose B; nous aurons occasion de constater qu'ils

peuvent être produits de diverses manières, toujours en présence de vitamines B, et qu'il est impossible de considérer dorénavant la polynévrite comme spécifique de l'avitaminose B.

Le lévulose ne permet, dans les conditions précédentes, qu'un équilibre alimentaire précaire, limité à la dose quotidienne optimale de 2 gr. de levure de bière ; des crises polynévritiques s'observent aussi bien avec les proportions de levure inférieures ou supérieures.

Par opposition, nous désignerons le galactose, le lactose et

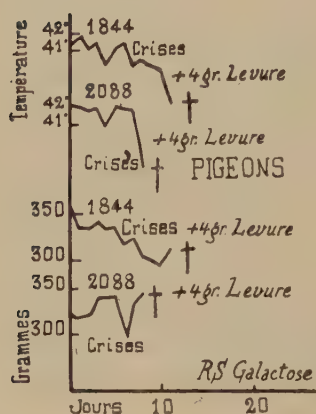


Fig. 5

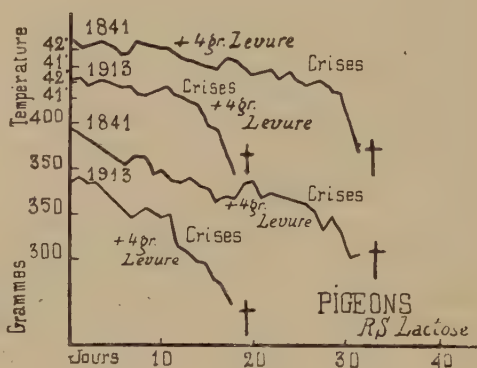


Fig. 6

Fig. 5. — La substitution du galactose au saccharose dans le régime RS-Saccharose normalement équilibré, entraîne, chez le pigeon, l'apparition de crises polynévritiques typiques, malgré l'addition quotidienne de larges doses (1 gr. et 4 gr. par exemple) de levure de bière desséchée, donnée comme source de vitamines B. Ces crises polynévritiques, ne pouvant être attribuées à l'avitaminose B, doivent être considérées comme la manifestation d'un déséquilibre alimentaire glucidique aigu.

Fig. 6. — De même que le galactose, le lactose entraîne chez le pigeon, quand il se trouve en fortes proportions dans la ration (régime RS-Lactose à 66 p. 100), des manifestations polynévritiques typiques caractéristiques d'un déséquilibre glucidique aigu.

le lévulose, sous le nom de *substances de déséquilibre*, alors que nous rangerons sous le nom de substance d'équilibre le glucose, le maltose et le saccharose.

La précarité de l'équilibre réalisé par le lévulose, nous a conduit, en effet, à penser que ce glucide, entrant en plus forte proportion dans un régime, se comporterait également comme substance de déséquilibre. Pour mettre ce fait en évidence, nous avons cherché à réaliser un régime plus riche encore en glucides, permettant cependant un bon entretien du pigeon. Pour y parvenir, nous avons remplacé le beurre, source de facteurs liposolubles, par une solution huileuse concentrée de carotène et les protides (caséine, ovalbumine et fibrine), habituellement employés

comme source d'azote, par de la peptone de muscle plus rapidement et plus complètement assimilable. C'est ainsi que nous avons constitué un régime à 80 p. 100 de glucose qui, donné à raison de 20 gr. par jour et complété par une dose suffisante de levure de bière, 2 gr. par exemple, semble tout à fait satisfaisant. Voici, d'ailleurs, sa composition centésimale (11) :

Peptone de muscle..	7
Glucide : glucose, par exemple..	80
Mélange salin d'Osborne et Mendel..	3
Agar-agar..	8
Papier filtre..	2
Carotène en solution huileuse concentrée..	100
	unités internationales.



Fig. 7. — Manifestations polynévritiques typiques, chez le pigeon, avec paralysie des pattes et troubles cérébelleux.

Quand la source de glucide est, non plus du glucose, mais du lévulose, les survies sont considérablement restreintes et la mort des animaux survient, dans tous les cas, en crises polynévritiques, mais plus ou moins rapidement, comme on pourra en juger d'après le tableau ci-après, groupant les survies observées sur des lots de 4 pigeons, tant avec des régimes à 80 p. 100 de glucose qu'avec des régimes à 80 p. 100 de lévulose :

	Glucose 80 p. 100	Lévulose 80 p. 100
Régime sans levure.. .. .	13-20 j.	18-30 j.
Régime à 80 p. 100 + 0 gr. 50 de levure.. .. .	5- 6 m.	18-30 j.
Régime à 80 p. 100 + 1 gr. de levure.. .. .	plus de 6 m.	20-35 j.
Régime à 80 p. 100 + 2 gr. de levure.. .. .	— — —	4- 5 m.
Régime à 80 p. 100 + 4 gr. de levure	— — —	45-90 j.

Comme l'action optima de la dose quotidienne de 2 gr. de levure restait manifeste, nous avons à nouveau exagéré la proportion des glucides du régime en la portant à 84 p. 100, ramenant la quantité de peptone à 5 p. 100 et celle d'agar-agar à 6 p. 100. Dans de telles conditions, les survies obtenues avec 2 gr. de levure ne furent plus que de deux à trois mois, alors que le régime à 84 p. 100 de glucose, complété de la même façon, permettait des survies dépassant six mois.

Si le galactose et le lactose se comportent comme des substances de déséquilibre *aigu*, le lévulose se comporte comme une cause de déséquilibre beaucoup plus *atténué*.

Nous avons montré avec M^{me} Randoin que, dans le cas du lactose et du galactose, il s'agit bien d'un déséquilibre (19). Il ne saurait être question de considérer ces sucres comme des substances toxiques vraies; le lactose est, en effet, constamment présent et en plus ou moins fortes proportions dans les différents laits, nourriture exclusive des mammifères nouveau-nés. D'ailleurs, si l'on donne à des pigeons du lait de vache desséché (qui renferme normalement les vitamines B nécessaires), simplement additionné de 10 p. 100 de substances encombrantes (agar-agar, 8 et papier filtre, 2) pour tenir compte du tube digestif particulier de l'animal, on constate que cet aliment assure parfaitement l'entretien du pigeon. On sait, d'autre part, que le galactose entre pour moitié dans la constitution du lactose.

La toxicité du lactose ne peut donc apparaître que dans des conditions d'alimentation particulière et doit être rapprochée, de ce fait, des diéto-toxiques étudiés dans le chapitre précédent.

Le lait de vache desséché (moins riche en lactose et plus riche en lipides que la ration artificielle à 66 p. 100 de glucides employée) représente, quand il est additionné d'aliments encombrants, un équilibre nutritif bien différent. Cet équilibre paraît assez étroit, puisqu'il suffit d'ajouter au lait desséché un excès de lactose pour le déséquilibrer; on peut aussi arriver au même résultat en le privant de ses lipides, par écrémage.

C'est ce que montrent les survies très différentes obtenues dans les essais rapportés ci-après (20) :

Lait entier desséché (90) + 10 p. 100 d'aliments encombrants.	plus de 5 mois sans accidents
Lait entier (50) + lactose (40) + 10 p. 100 d'aliments encombrants.	50-80 jours
Lait écrémé desséché (90) + 10 p. 100 d'aliments encombrants	30-50 —
Lait écrémé (50) + lactose (40) + 10 p. 100 d'aliments encombrants.	15-25 —

En prenant comme base, non plus la composition d'un mélange de graines, mais celle du *lait de vache desséché* ou encore celle des *laits de femme et d'ânesse*, supposés secs, nous avons réussi, avec M^{me} Randoïn, à constituer deux régimes artificiels nouveaux, renfermant l'un 35 et l'autre 50 p. 100 de glucides : le régime B et le régime F, dont nous reproduisons ci-dessous la composition :

	Régime B	Régime F
Caséine purifiée.. .. .	8	5
Fibrine purifiée.. .. .	8	4
Ovalbumine purifiée.. .. .	8	4
Graisse de beurre.	8	8
Saindoux.	18	16
Lactose pur.. .. .	35	50
Mélange salin d'Osborne et Mendel.. .. .	5	3
Agar-agar.. .. .	8	8
Papier filtre.	2	2

Ces régimes étant privés de vitamines B doivent naturellement être additionnés de quantités de levure de bière opportunes pour assurer leur bonne utilisation. En opérant par approximations, nous avons constaté que la dose optima de levure à ajouter se trouvait voisine de 0 gr. 35 par jour. Dans ces conditions, des survies dépassant six mois étaient obtenues, ce qui démontre, d'une façon très nette, que l'équilibre alimentaire est indispensable pour assurer l'utilisation du lactose par l'organisme du pigeon.

Nous nous sommes servi du régime B comme base d'études ultérieures des différents sucres (21). Les résultats obtenus avec le galactose, le lactose et le lévulose sont groupés dans le tableau suivant (5) :

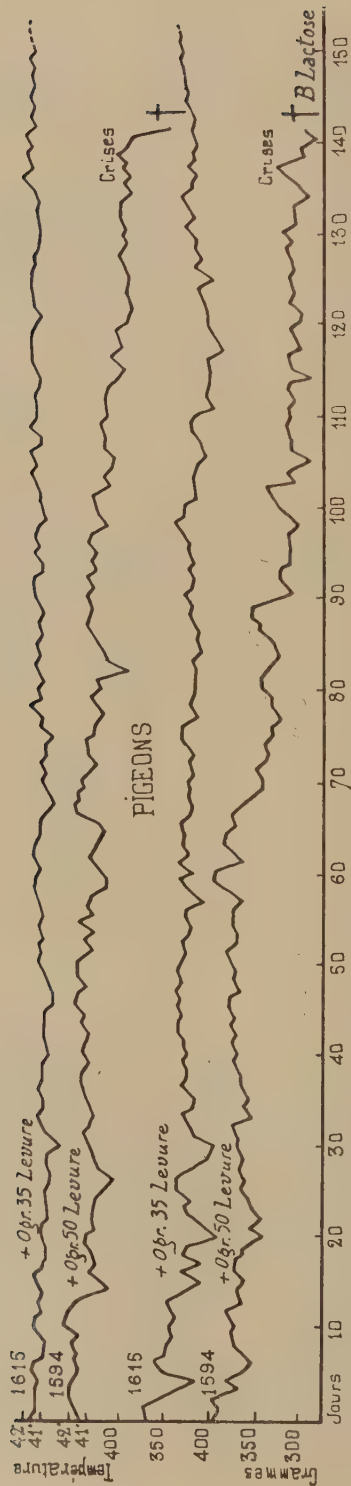


Fig. 8. — Le lactose est normalement utilisé par le pigeon, quand il se trouve dans une ration (B-Lactose à 35 p. 100 par exemple) dont l'équilibre, entre les constituants est voisin de celui du lait de vache et s'il est complété par une dose optimisée levure de bière desséchée (0 gr. 35 par jour). L'addition au régime d'une dose sensiblement inférieure ou supérieure à la dose optima de levure aboutit à la production de crises polynévritiques.

	Galactose 35 p. 100	Lactose 35 p. 100	Lévulose 35 p. 100
Régime sans levure.. .. .	35-50 j.	25-50 j.	20-30 j.
Régime à 35 p. 100 + 0 gr. 35 de levure.. .. .	45-60 j.	plus de 6 m.	plus de 6 m.
Régime à 35 p. 100 + 0 gr. 50 de levure.. .. .	4-6 m.	4-6 m.	— —
Régime à 35 p. 100 + 1 gr. de levure.. .. .	70-90 j.	3-4 m.	— —
Régime à 35 p. 100 + 2 gr. de levure.. .. .	35-50 j.	60-90 j.	— —

On note que, dans ces nouvelles conditions, l'équilibre des régimes au galactose et au lactose est assuré pendant de longues périodes atteignant ou dépassant quatre à six mois pour des doses de levures optima de 0 gr. 50 et 0 gr. 35 par jour (voir fig. 8). Avec le lévulose, un équilibre stable est obtenu dès qu'une proportion suffisante de levure est ajoutée.

L'introduction du galactose à raison de 66 p. 100 dans une ration entraînant le déséquilibre le plus accentué, malgré l'adjonction quotidienne de 4 gr. de levure de bière, nous avons cherché à déterminer l'action d'un tel régime sur le métabolisme de base, avec Joly (14), et sur le métabolisme des glucides dans le muscle avec Duffau, la constitution du muscle des pigeons en expérience (13) étant comparée avec celle des sujets normaux (12).

Comme dans l'avitaminose B totale, le déséquilibre glucidique entraîne, chez le pigeon, une diminution du quotient respiratoire et une exagération du métabolisme de base. Egalement, comme l'avitaminose B, le déséquilibre glucidique, malgré l'apport d'une large proportion de vitamines B, entraîne une perturbation importante du métabolisme glucidique du muscle qui se traduit par une augmentation de l'acide lactique, des orthophosphates et du phosphore total acidosoluble. On observe, en outre, une augmentation des composés réducteurs glucidiques totaux. Voici d'ailleurs les résultats que nous avons obtenus (exprimés en milligrammes pour 100 grammes de muscles frais) :

	Pigeons au régime naturel (moyennes)	Pigeons en avitaminose B totale (moyennes)	Pigeons au régime à 66 p. 100 de galactose additionné quotidiennement de 4 gr. de levure							
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
N° des pigeons. ..	—	—	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Durée du régime ..	—	—	2 j.	2 j.	4 j.	4 j.	5 j.	5 j.	6 j.	6 j.
Composés réduc- teurs glucidiques totaux	143	216	204	170	196	227	195	348	364	268
Acide lactique..	220	248	286	260	273	260	323	356	337	276
Orthophosphates ..	85	124	95	75	79	119	98	131,5	98	126
Acide créatine-phos- phorique	12	6,5	3,5	10	9,9	10	6	10	9	19
Acide adényl-pyro- phosphorique..	27	22	15,5	20	22,1	18	21	20	21	15
Esters facilement hydrolysables ..	18	19,7	18	19	17	20	19	21	20	22
Phosphore total acido-soluble..	173	224	161	171	177	216	179	240	187	257

On pouvait se demander, en outre, quelle était l'action sur la réserve alcaline. C'est ce que nous avons cherché à déterminer utilisant la méthode de van Slyke qui apprécie la dose de bicarbonate présent dans le sang et l'exprime en cmc. de gaz carbonique dégagé à 0° et sous 760 mm. de pression.

La difficulté a surtout résidé dans le prélèvement sanguin. La décapitation présente sans doute l'avantage de donner immédiatement un jet de sang qui peut être aussitôt légèrement oxalaté et recueilli sous huile de vaseline. Mais la nourriture emmagasinée dans le jabot risque de souiller la prise. Nous avons eu soin de toujours opérer sur des animaux à jeun et de faire au préalable régurgiter l'animal. Devant des insuccès répétés, nous avons dû ultérieurement gaver le pigeon de petits tampons de coton pour absorber, autant que possible, le liquide subsistant. En outre, nous avons soigneusement fait saillir le cou de l'animal décapité pour l'introduire dans le tube préparé pour la prise.

Les résultats obtenus montrent que les variations sont de peu d'importance pendant les premiers jours d'expérience :

Animaux soumis aux régimes variés, puis maintenus vingt- quatre heures à la diète hydrique	55,3	moyenne : 53,2
	48,4	
	54,8	
	47,1	
	51,9	
	61,8	
Animaux maintenus quatre jours au régime à 66 p. 100 de galactose additionné quotidiennement de 4 gr. de levure.	50,2	moyenne : 53,7
	34,0	
	46,3	
	53,8	
	58,1	
	60,1	

Au cinquième jour, des chiffres voisins peuvent être obtenus

et parfois même au sixième et au septième jour. C'est seulement quand l'animal approche du terme fatal qu'une acidose plus ou moins nette est enregistrée, quelle que soit la durée de l'évolution de la maladie. C'est ce que montrent les prélèvements ci-après effectués chez des sujets présentant une chute de température accusée :

Sujets ayant présenté des crises graves et paraissant	42,8	} moyenne : 39,9
proche d'une issue fatale, prélèvements effectués du	33,4*	
5 ^e au 8 ^e jour.. .. .	46,6	
	35,7	
	37,0	
	44,2	
(*) Animal moribond.		

L'exagération du métabolisme de base est ici, comme dans le chapitre précédent, à l'origine des accidents. Elle trahit un trouble de la combustion des glucides dans le muscle que les dosages effectués *in situ* rendent évident. Corollairement, ce trouble de la combustion entraîne une chute de la réserve alcaline, traduisant l'acidose du sujet. Les produits intermédiaires acides du métabolisme glucidique agissent vraisemblablement sur les nerfs à la manière de toxiques et déterminent ainsi l'apparition des crises polynévritiques.

* * *

A côté des sucres aldéhydiques et cétoniques que nous venons d'étudier précédemment, notre curiosité nous a amené à examiner différents sucres-alcools (10) quant à leur action sur le déséquilibre organique, spécialement la mannite et la sorbite (mannitol et sorbitol).

Nous les avons introduits, comme plus haut, dans des régimes du même type et dans les proportions de 66 et de 35 p. 100 ; des lots de 4 pigeons sélectionnés étant chaque fois mis en œuvre.

Les résultats obtenus avec le régime à 66 p. 100 furent les suivants :

	Mannite 66 p. 100	Sorbité 66 p. 100
Régime sans levure.. .. .	8-13 j.	17-28 j.
Régime à 66 p. 100 + 0 gr. 50 de levure.. .. .	8-13 j.	17-28 j.
Régime à 66 p. 100 + 1 gr. de levure.. .. .	8-13 j.	17-30 j.
Régime à 66 p. 100 + 2 gr. de levure.. .. .	8-13 j.	25-50 j.
Régime à 66 p. 100 + 4 gr. de levure.. .. .	8-15 j.	70-100 j.

Dans tous les cas, les animaux succombèrent donc plus ou moins vite, malgré l'addition de levure, en présentant des accidents polynévritiques caractéristiques des troubles de la combustion observés dans le déséquilibre alimentaire, comme dans l'avitaminose.

Par contre, l'équilibre s'est trouvé rétabli avec le régime à 35 p. 100 :

	Mannite 35 p. 100	Sorbite 35 p. 100
Régime sans levure.	150-180 j. plus de 6 m.	20-30 j. plus de 6 m.
Régime à 35 p. 100 + 0 gr. 50 de levure.		

Les accidents polynévritiques dus à l'avitaminose B se trouvèrent, en outre, considérablement retardés dans le cas de la mannite. Une simple addition de 0 gr. 50 de levure de bière permit avec la mannite, comme avec la sorbite, de longues survies (dépassant six mois).

Nous avons eu également l'idée d'étudier deux produits naturels : la gomme du Sénégal (9) et la manne de frêne (8).

La gomme du Sénégal, improprement appelée gomme arabe, exsude, comme on sait, de diverses variétés d'*Acacia*, spécialement de l'*Acacia verek*. Cette gomme est constituée, pour une large part, d'acide galacto-glycérique et d'acide arabino-glycérique.

La manne en larmes répond, par ailleurs, si l'on se reporte à l'étude de C. Tanret, à la composition ci-après :

Humidité.	10
Mannite (mannitol).	55
Glucose.	2,2
Lévilose.	2,5
Manniotétrose.	12
Manniotriose.	6
Sels minéraux.	1,6
Résine.	0,05
Indéterminé.	10,75

La mannose donne, par hydrolyse, 2 molécules de galactose et 1 de glucose et la mannitol, 2 molécules de lévulose et 1 de glucose.

Sachant par avance que le galactose et la mannite sont des substances de déséquilibre, il était intéressant de rechercher si les substances naturelles qui en renferment de plus ou moins fortes proportions sont également déséquilibrantes.

La même technique que précédemment fut appliquée sur des lots de 4 pigeons. Les résultats suivants furent obtenus avec le régime à 66 p. 100 :

	Gomme du Sénégal 66 p. 100	Manne en larmes 66 p. 100
Régime à 66 p. 100 sans levures...	15-25 j.	12-20 j.
Régime à 66 p. 100 + 0 gr. 50 de levure...	15-25 j.	12-20 j.
Régime à 66 p. 100 + 1 gr. de levure...	15-25 j.	12-20 j.
Régime à 66 p. 100 + 2 gr. de levure...	15-25 j.	15-30 j.
Régime à 66 p. 100 + 4 gr. de levure...	15-30 j.	18-35 j.

Là encore, le déséquilibre alimentaire se manifesta très nettement, tous les animaux succombant en crises polynévritiques,

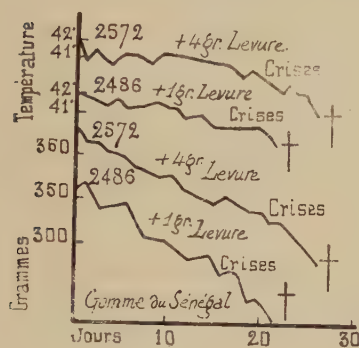


Fig. 9

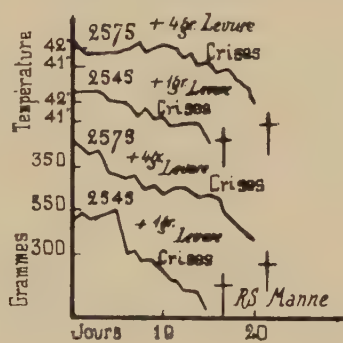


Fig. 10

Fig. 9. — La gomme du Sénégal, introduite à raison de 66 p. 100 dans le régime du pigeon, devient une cause de déséquilibre alimentaire aigu.

Fig. 10. — La manne en larmes, introduite à raison de 66 p. 100 dans le régime du pigeon, entraîne un déséquilibre alimentaire aigu, qui doit être attribué, pour une large part, à la mannite qui entre dans sa composition.

malgré l'addition de quantités plus ou moins importantes de levure de bière (voir fig. 9 et 10).

Avec le régime à 35 p. 100 :

	Gomme du Sénégal 35 p. 100	Manne en larmes 35 p. 100
Régime à 35 p. 100 sans levure...	30-60 j.	105-180 j.
Régime à 35 p. 100 + 0 gr. 50 de levure...	plus de 6 m.	plus de 6 m.

l'équilibre du régime paraît réalisé, puisqu'une addition quotidienne de 0 gr. 50 de levure permet de très longues survies.

La preuve du déséquilibre initial est faite ici, comme dans les cas précédents, par la réalisation finale d'un équilibre satisfaisant.

* * *

Ces faits ayant été observés sur le pigeon, nous nous sommes demandé si des troubles du même ordre s'observeraient (en tout ou partie) chez les rats blancs. Nous nous sommes limité cette fois à l'étude du lactose (7) de la gomme du Sénégal et de la manne.

Les conditions d'équilibre relativement strictes nécessaires pour permettre l'utilisation du lactose par les pigeons pouvaient se montrer très différentes chez les mammifères qui, dès leur plus jeune âge, reçoivent cet élément sous forme de lait. Les régimes employés ont été calculés sur les mêmes bases que les régimes destinés au pigeon. Le contenu en éléments de lest (aliments encombrants) fut limité dans le cas du rat à 2 p. 100 d'agar-agar, le papier filtre étant mis par ailleurs à la disposition des animaux pour leur servir de litière. Comme d'ordinaire, l'eau était donnée *ad libitum*.

Le pourcentage de lactose qui était de 66, 55 et 50 p. 100 dans les régimes des pigeons, devint de 72, 38 et 35 dans les régimes des rats. Voici d'ailleurs la composition de ces régimes :

	I	II	III
Caséine purifiée.. .. .	6	9	5
Fibrine purifiée.. .. .	6	9	5
Ovalbumine purifiée.. .. .	6	9	5
Graisse de beurre.. .. .	4	8	8
Saindoux.. .. .	0	20	17
Saccharose.. .. .	0	0	0
Lactose.. .. .	72	38	55
Mélange salin d'Osborne et Mendel.. .. .	4	5	3
Agar-agar pulvérisé.. .. .	2	2	2

Un régime à 72 p. 100 de saccharose fut donné concurremment, comme type de régime normalement équilibré. Les uns et les autres furent additionnés comparativement de 5 p. 100 de levure de bière desséchée source de vitamines B indispensables, pour compléter la ration (voir fig. 11).

Des lots de rats de 130 à 200 gr. environ, reçurent respectivement ces divers régimes avec et sans levure à la dose de 15 gr. par animal et par jour. Les survies enregistrées furent en l'absence de levure :

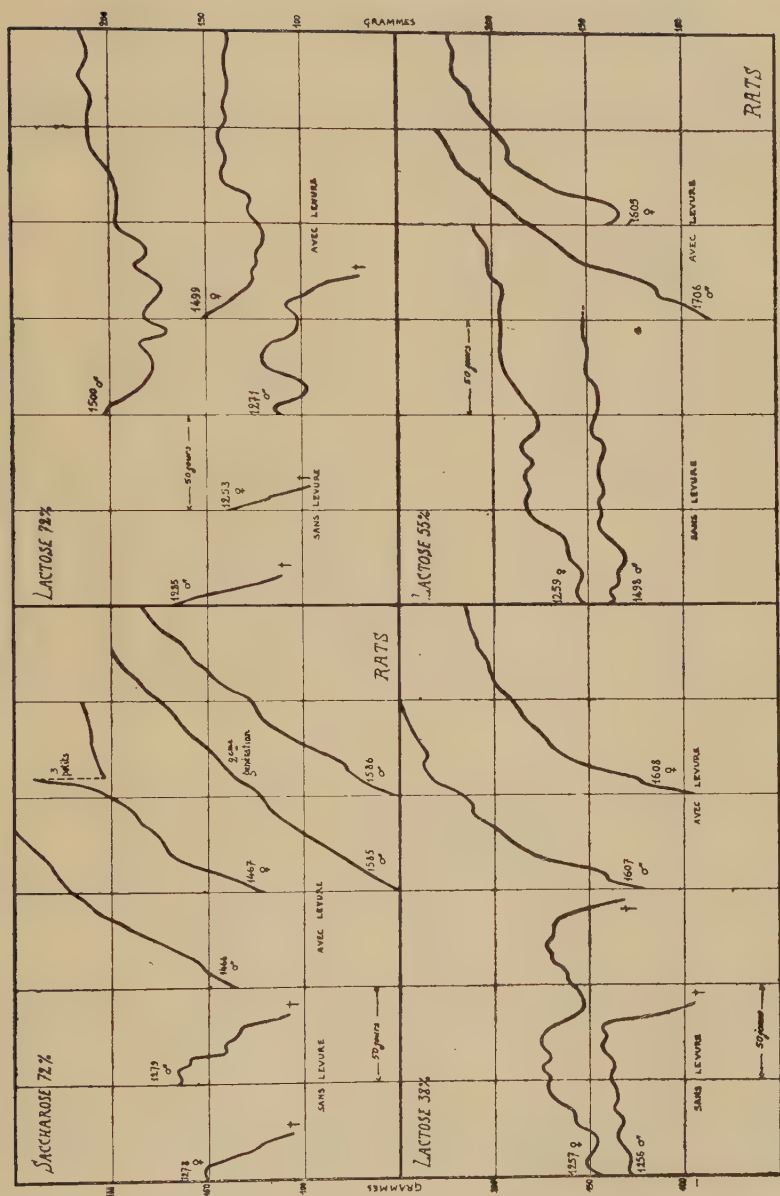


Fig. 11. — Un régime à 72 p. 100 de saccharose, complété par une addition opportune de levure, permet d'obtenir, chez le rat, des croissances satisfaisantes. Dans les mêmes conditions, le régime à 72 p. 100 de lactose est, au contraire, une cause de déséquilibre alimentaire, lequel se manifeste chez les jeunes rats, par l'apparition, entre le soixantième et le centième jour, de cataractes atteignant le plus souvent les deux yeux. Les régimes à 38 p. 100 et 55 p. 100 de lactose, mieux équilibrés, assurent de bonnes croissances, lorsqu'ils sont complétés par une addition suffisante de levure.

Régime à 72 p. 100 de saccharose..		20-40 j.
Régime à 72 p. 100 de lactose..		10-25 j.
Régime à 38 p. 100 de lactose..		3- 5 m.
Régime à 55 p. 100 de lactose..		plus de 6 m.

Après addition de levure de bière, des survies dépassant six mois furent notées dans tous les cas et les résultats ci-après furent consignés en présence de levure :

Régime à 72 p. 100 de saccharose..		croissance normale
Régime à 72 p. 100 de lactose..		pas de croissance
Régime à 38 p. 100 de lactose..		croissance assez satisfaisante
Régime à 55 p. 100 de lactose ..		croissance subnormale

L'utilisation du lactose paraît donc, aussi bien chez le rat que chez le pigeon, placée sous la dépendance de certains équilibres alimentaires.

En soumettant de jeunes rats de 70 gr. environ, au régime le plus déséquilibré comportant 72 p. 100 de lactose et complété par 5 p. 100 de levure, nous avons noté des gains en poids limités atteignant cependant 40 à 50 gr. en cent-cinquante jours. Par contre, on fit apparaître assez régulièrement entre le soixantième et le centième jour, une cataracte atteignant soit un seul œil, soit le plus souvent les deux yeux. Des cas de mort plus ou moins rapide furent observés chez quelques sujets s'adaptant mal à ce régime.

Notre observation confirme celle de Mitchell et Dodge (15), publiée en 1934, et précise que la cataracte ainsi produite doit être attribuée au déséquilibre alimentaire. Une cataracte du même type peut s'observer en l'absence de vitamine B₂, ce qui montre, une fois de plus, que les accidents dus au déséquilibre sont superposables aux accidents avitaminiques.

Day a montré toutefois, dans une étude récente, que la cataracte due au lactose s'accompagne d'hyperglycémie, alors que la cataracte avitaminique s'observe avec hypoglycémie concomitante (1). Dans tous les cas, la vitamine C disparaît du cristallin atteint de cataracte et diminue dans l'humeur aqueuse, sans qu'une carence en cet élément puisse cependant être incriminée. Il est vrai que la carence en vitamine C peut elle-même entraîner, chez le cobaye, l'apparition de lésions oculaires que Mouriquand et Rollet considèrent comme semblables à celles de la cataracte (16).

Les essais effectués avec la gomme du Sénégal et avec la manne ont porté sur des lots de 4 rats au moins, de 100 à 200 gr.

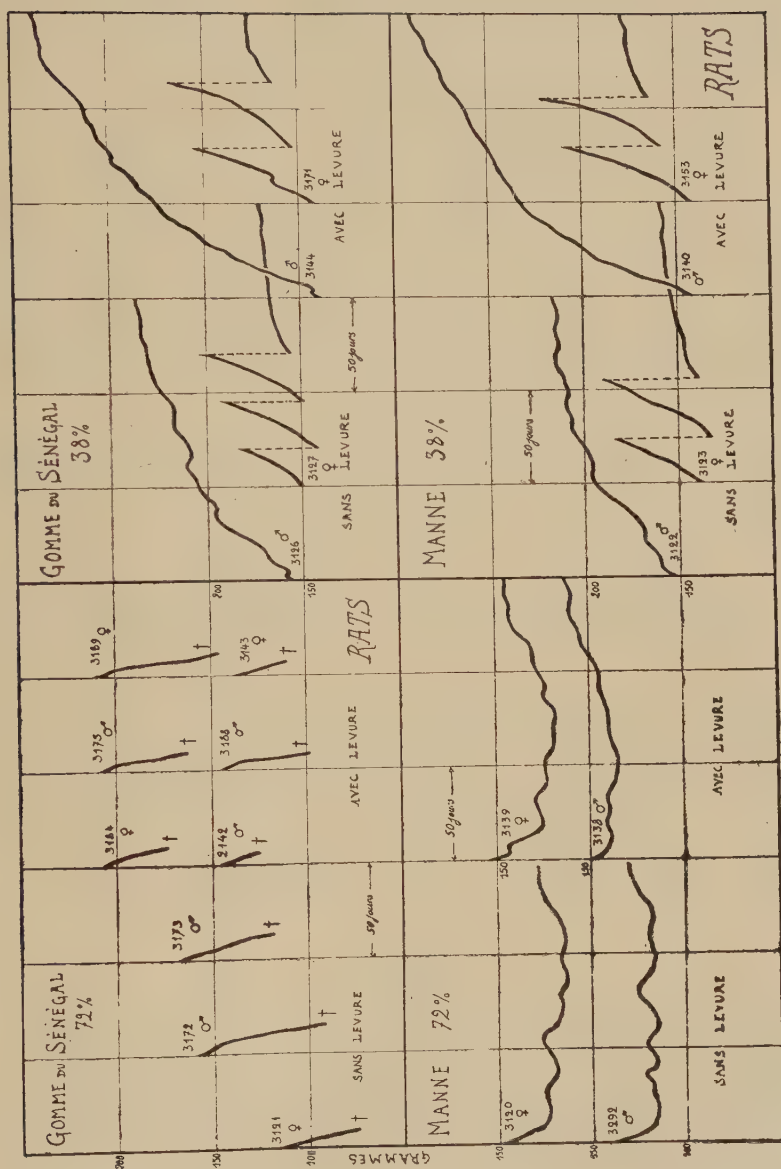


Fig. 12. — Les régimes à 72 p. 100 de gomme du Sénégal et à 72 p. 100 de manne en larmes déséquilibrent la ration du rat, mais ce déséquilibre est plus accentué avec la gomme qu'avec la manne. Les régimes à 38 p. 100 de gomme du Sénégal ou de manne permettent de bonnes croissances, s'ils sont normalement complétés par addition de levure. Un équilibre heureux de la ration permet de longues survies, qu'accroît vraisemblablement la présence de vitamines B dans ces produits naturels non purifiés.

soumis à des régimes constitués comme précédemment, mais limités aux proportions de 72 et de 38 p. 100 de la substance essayée. Les résultats essentiels sont groupés ci-après :

En l'absence de levure :

Régime à 72 p. 100 de gomme du Sénégal	5-15- j.
Régime à 38 p. 100 de gomme du Sénégal	plus de 6 m.
Régime à 72 p. 100 de manne.. .. .	plus de 6 m.
Régime à 38 p. 100 de manne.. .. .	plus de 6 m.

Les survies observées dans les trois derniers cas s'accompagnent de croissance limitée, supérieure toutefois dans le cas des régimes à 38 p. 100 de gomme du Sénégal ou de manne. Dans les deux derniers cas, on note même des gestations et reproductions (voir fig. 12).

En présence de levure, le déséquilibre apparaît particulièrement net avec le régime à 72 p. 100 de gomme du Sénégal. Nous avons noté, en effet, avec les mêmes régimes additionnés de 5 p. 100 de levure :

Régime à 72 p. 100 de gomme du Sénégal.. .. .	mort en 5 à 15 j.
Régime à 38 p. 100 de gomme du Sénégal.. .. .	bonne croissance et reproduction
Régime à 72 p. 100 de manne.. .. .	faible croissance
Régime à 38 p. 100 de manne.. .. .	bonne croissance et reproduction

On voit que, dans l'ensemble, les manifestations de déséquilibre organique apparaissent moins nettes chez le rat que chez le pigeon (exception faite pour la gomme du Sénégal). Par contre, le rôle de l'équilibre intervient chez le rat, pour limiter l'action de l'avitaminose B globale, ce qui reste exceptionnel chez le pigeon (cas de la manne et de la mannite).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) P. L. Day : Blood sugar in rats in which cataract was produced by a vitamin G-deficient diet and by a lactose-containing diet. « Journ. biol. Chem. », 1935, 109, « Sc. proceed. », p. XXVI.
- (2) R. Duffau : Influence de l'avitaminose B sur la composition du muscle du pigeon. « C. R. Ac. Sc. », 1937, 204, p. 192.
- (3) R. Lecoq : Recherches expérimentales sur les vitamines B contenues dans les levures, dans leurs extraits et dans les milieux de culture. « Thèse Doct. Sc. Univ. », Paris, 1928.
- (4) R. Lecoq : Similitude des avitaminoses B et C et de certains déséquilibres alimentaires (glucidiques et minéraux). « Journ. Pharm. et Chim. », 1933, 18, p. 11.
- (5) R. Lecoq : Glucides et vitamines B. I. Influence comparée de quelques glucides incorporés à la dose de 35 p. 100 dans la ration du pigeon, en rapport avec la proportion de vitamines B. « Rev. Pathol. comp. et Hyg. gén. », 1933, 33, p. 1526.
- (6) R. Lecoq : Glucides et vitamines B. II. Influence comparée de quelques glucides incorporés à la dose de 66 p. 100 dans la ration du pigeon, en rapport avec la proportion de vitamines B. « Rev. Pathol. comp. et Hyg. gén. », 1933, 33, p. 1537.
- (7) R. Lecoq : Rôle de l'avitaminose B totale et de l'équilibre alimentaire dans l'utilisation du lactose par l'organisme du rat. « C. R. Ac. Sc. », 1933, 196, p. 565.

- (8) **R. Lecoq** : La manne de frêne envisagée comme source de vitamines et cause de déséquilibre alimentaire. « Bull. Soc. Bot. de France », 1934, **81**, p. 782.
- (9) **R. Lecoq** : La gomme du Sénégal, substance de déséquilibre. « C. R. Soc. Biol. », 1934, **117**, p. 994.
- (10) **R. Lecoq** : La valeur alimentaire de la mannite et de la sorbite, en rapport avec l'équilibre de la ration. « C. R. Ac. Sc. », 1934, **199**, p. 894.
- (11) **R. Lecoq** : Le lévulose, substance de déséquilibre. « C. R. Soc. Biol. », 1936, **121**, p. 226.
- (12) **R. Lecoq** et **R. Duffau** : Sur la composition du muscle de pigeon normal adulte au repos. « C. R. Soc. Biol. », 1936, **122**, p. 180.
- (13) **R. Lecoq** et **R. Duffau** : Influence du déséquilibre alimentaire aigu d'origine glucidique sur la composition du muscle de pigeon. « C. R. Ac. Sc. », 1937, **204**, p. 449.
- (14) **R. Lecoq** et **J. M. Joly** : Variations des échanges respiratoires causées, chez le pigeon, par le déséquilibre alimentaire d'origine glucidique. « Bull. Soc. Chim. biol. », 1937, **19**, p. 114.
- (15) **H. S. Mitchell** et **W. M. Dodge** : Nutritional cataract in rats. « Journ. biol. Chem. », 1934, **105** « Sc. proceed », p. 61.
- (16) **G. Mouriquand** et **J. Rollet** : Révélation de la dystrophie inapparente oculaire (cristallin) dans l'avitaminose C. « C. R. Soc. Biol. », 1936, **122**, p. 1118.
- (17) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : Rôle primordial de l'équilibre alimentaire dans l'utilisation du lactose. « C. R. Ac. Sc. », 1929, **188**, p. 1188; « C. R. Soc. Biol. », 1929, **101**, p. 11.
- (18) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : A propos de la prétendue toxicité du galactose. Utilisation physiologique comparée du glucose et du galactose par l'organisme du pigeon. « C. R. Soc. Biol. », 1929, **101**, p. 355.
- (19) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : Equilibre alimentaire et laits artificiels. « C. R. Soc. Biol. », 1929, **102**, p. 371.
- (20) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : Etude biologique du lait modifié, dans sa constitution, par élimination des lipides et par addition de divers glucides. « C. R. Soc. Biol. », 1929, **102**, p. 528.
- (21) **L. Randoïn** et **R. Lecoq** : Constitution d'un nouveau régime alimentaire pour l'étude des avitaminoses B, régime relativement peu riche en glucides et riche en lipides. « C. R. Ac. Sc. », 1931, **192**, p. 444.
- (22) **L. Randoïn** et **F. Milhaud** : Utilisation des sucres; vitamines B et équilibre alimentaire. « C. R. Ac. Sc. », 1935, **201**, p. 1426.
- (23) **L. Randoïn** et **H. Simonnet** : Influences de la nature et de la quantité des glucides présents dans une ration privée de facteur B sur la précocité de l'apparition des accidents de la polynévrite aviaire. « C. R. Ac. Sc. » 1923, **177**, p. 903.
-

CHAPITRE VII

DÉSÉQUILIBRES ALIMENTAIRES ORGANIQUES

C. — Les déséquilibres protidiques, chez le pigeon

L'interdépendance des glucides et des vitamines B a toujours été admise ; les relations pouvant unir les vitamines B et les protides ont été, au contraire, longuement discutées. L'emploi d'un régime *totalemeut privé de glucides préformés* permit à M^{me} Randoïn et Simonnet d'obtenir des survies très prolongées en l'absence de vitamines B (9). Ce régime était composé de :

Fibrine purifiée..	18
Caséine purifiée..	18
Ovalbumine purifiée..	18
Graisse de beurre..	16
Huile d'arachides..	16
Mélange salin d'Osborne et Mendel..	4
Agar-agar..	5
Papier filtre..	5

Des résultats du même genre ont été observés également sur de jeunes rats dont la ration comportait 60 p. 100 de protides et 36 p. 100 de lipides (10) ; mais la croissance des animaux restait alors incomplète. Le besoin de vitamines B se trouvait approximativement réduit, dans ces conditions, à la dixième partie environ de la quantité nécessaire pour rendre complet un régime riche en glucose (8).

Nous pensons que l'épargne de vitamines B est due, dans les expériences précitées, non à la nature propre des protides et des lipides mis en cause, mais à leur faible digestibilité. D'ailleurs, l'utilisation des protides ne peut se concevoir comme celle des glucides et des lipides qu'en présence d'une dose suffisante de vitamines B (2). Nous ne reviendrons pas sur ce problème, dont nous constaterons plus loin la légitimité et, le tenant pour résolu, nous devons admettre l'existence possible de substances azotées de déséquilibre. Il convient, par conséquent, d'en rechercher l'existence.

En vue d'éviter l'influence toujours prépondérante des glucides, nous avons dû nous adresser à des régimes qui n'en renferment pas. Pour ce faire, dans les régimes à 66 et 35 p. 100 de glucides

habituellement utilisés au cours de nos expériences antérieures, nous avons remplacé les sucres par une égale quantité des substances azotées mises en œuvre (1). Enfin, nous avons dirigé nos recherches du côté des peptones, dont la rapidité d'assimilation intestinale est comparable à celle des glucides précédemment étudiés. Les deux régimes ci-après furent donc constitués, renfermant respectivement 82 et 59 p. 100 de peptone :

	I	II
Peptone essayée.. .. .	82	59
Graisse de beurre.. .. .	4	8
Saindoux.. .. .	0	18
Mélange salin d'Osborne et Mendel.. .. .	4	5
Agar-agar.. .. .	8	8
Papier filtre.. .. .	2	2

Des lots de 4 pigeons adultes, de 350 gr. environ, reçurent quotidiennement et par gavage, 20 gr. des régimes précédents, soit purs, soit additionnés de 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr. et 4 gr. de levure de bière desséchée, de l'eau distillée leur était, par ailleurs, fournie *ad libitum*. Le poids et la température centrale étaient déterminés chaque jour, comme dans les expériences précédentes.

Des résultats ainsi obtenus se montrèrent très différents, selon la proportion de peptone entrant dans le régime et selon la nature de la peptone utilisée (3).

Les régimes du type I, à 82 p. 100 de peptone, donnés sans levure, aboutirent plus ou moins rapidement, ainsi qu'il fallait s'y attendre, à la production chez l'animal de crises polynévritiques typiques dues à l'avitaminose B totale. Mais alors que l'adjonction de levure, même à dose faible, suffisait à compléter pendant un long temps la ration à base de peptone de fibrine, seule l'addition quotidienne de 4 gr. de levure permettait l'utilisation de la ration à la peptone de muscle, tandis que la ration à la peptone d'ovalbumine aboutissait toujours, plus ou moins tôt, et quelle que soit la dose de levure ajoutée, à la production de crises polynévritiques.

Voici d'ailleurs la durée moyenne des survies observées au cours de ces essais :

	Peptone de fibrine 82 p. 100	Peptone de muscle 82 p. 100	Peptone d'ovalbumine 82 p. 100
Régime sans levure.. .. .	30-35 j.	20-35 j.	17-30 j.
Régime + 0 gr. 50 de levure.. .. .	+ de 4 m.	20-50 j.	20-45 j.
Régime + 1 gr. de levure.. .. .	+ de 6 m.	40-90 j.	40-75 j.
Régime + 2 gr. de levure.. .. .	+ de 6 m.	60-120 j.	80-90 j.
Régime + 4 gr. de levure.. .. .	+ de 6 m.	+ de 4 m.	60-100 j.

Avec les régimes du type II, à 59 p. 100 de peptone, la production de crises polynévritiques, dues à l'avitaminose B, fut de même normalement observée en l'absence de levure. Par contre, la protection fut obtenue dans tous les cas et quelle que soit la peptone et quelle que soit la quantité de levure ajoutée, depuis les doses les plus faibles jusqu'aux plus fortes, ainsi que le montre le tableau ci-après :

	Peptone de fibrine 59 p. 100	Peptone de muscle 59 p. 100	Peptone d'ovalbumine 59 p. 100
Régime sans levure.	25-45 j.	50-90 j.	17-30 j.
Régime + 0 gr. 50 de levure.. . . .	+ de 6 m.	+ de 6 m.	+ de 6 m.
Régime + 1 gr. de levure.. . . .	+ de 6 m.	+ de 6 m.	+ de 6 m.
Régime + 2 gr. de levure.. . . .	+ de 6 m.	+ de 6 m.	+ de 6 m.
Régime + 4 gr. de levure.. . . .	+ de 6 m.	+ de 6 m.	+ de 6 m.

La peptone d'ovalbumine apparaît en définitive comme une cause de déséquilibre alimentaire très nette, lorsqu'elle entre à raison de 82 p. 100 dans la constitution du régime (voir fig. 14). Ce déséquilibre se trouve supprimé dès que la proportion de cette peptone se trouve ramenée à 59 p. 100, comme dans le régime II. La peptone de muscle se montre une cause de déséquilibre moins accentuée, puisque même quand elle entre à raison de 82 p. 100 dans la ration, cette dernière peut être complétée par une dose élevée de levure de bière (voir fig. 13). La peptone de fibrine, au contraire, constitue, quelle que soit la dose à laquelle elle entre dans la ration, un excellent élément d'équilibre, lorsque les régimes sont complétés par une addition opportune de vitamines B.

Le besoin de vitamines B pour l'utilisation des peptones d'ovalbumine, de muscle et de fibrine par l'organisme du pigeon se trouve démontré parallèlement. Il est en rapport avec l'équilibre de la ration et aussi de la digestibilité de ces sources d'azote. Nous avons constaté, en effet, que les protides non peptonisés : poudre de muscle ou viande fraîche, employées dans les mêmes conditions, assurent chez le pigeon des survies dépassant quatre mois, en l'absence de toute addition de levure.

Nous nous devons de signaler que toutes les peptones d'une même espèce (muscle, par exemple) ne se comportent pas de la même manière. L'origine pepsique ou pancréatique de ces peptones et par conséquent la nature du ferment mis en œuvre

nous a paru de peu d'importance. Par contre, il nous a semblé qu'un degré plus ou moins avancé de la désintégration protéoly-

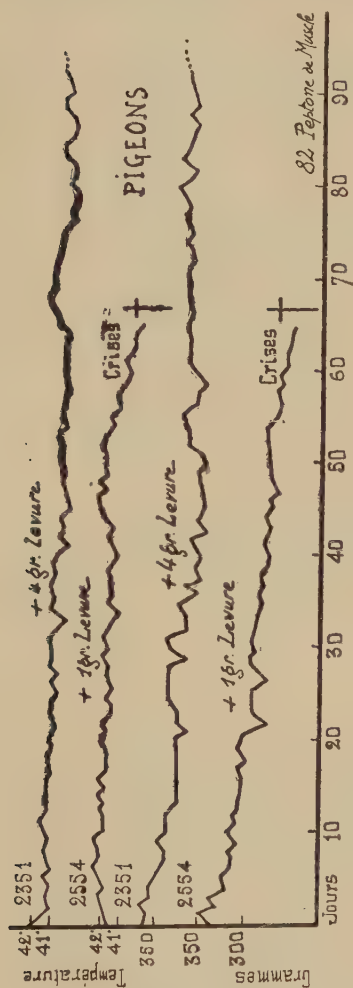


Fig. 13

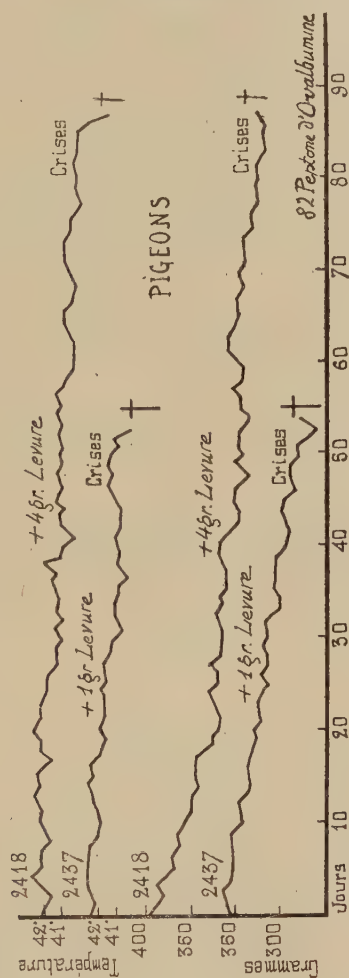


Fig. 13. — La peptone de muscle, introduite à raison de 82 p. 100 dans une ration, entraîne chez le pigeon, un déséquilibre alimentaire manifeste, qui se traduit par l'apparition de crises polynévritiques typiques, malgré l'addition de notables proportions de levure de bière desséchée (1 ou 2 gr.). L'addition de 4 gr. de levure permet, cependant, de prévenir ces accidents. C'est vraisemblablement à la rapidité d'assimilation de cette peptone que doit être attribué le déséquilibre, car aucune manifestation de ce genre ne s'observe quand on lui substitue de la poudre de viande ou des quantités équivalentes de viande fraîche.

Fig. 14. — La peptone d'ovalbumine, introduite à raison de 82 p. 100 dans le régime du pigeon, entraîne l'apparition de manifestations polynévritiques typiques, malgré l'addition de larges proportions de levure de bière desséchée (1 à 4 gr.).

tique des protides intervient en favorisant l'apparition des accidents polynévritiques. Mais ce qui dans tous les cas, joue

un rôle prépondérant, c'est la teneur en chlorure de sodium des dites peptones (4).

C'est ainsi qu'une peptone pepsique d'ovalbumine, renfermant 17,65 p. 100 de chlorure de sodium, nous est apparue plus déséquilibrante que la peptone pancréatique correspondante, renfermant seulement 1,98 p. 100 de chlorure de sodium. Alors que cette dernière assurait, avec le régime à 82 p. 100 des survies correspondant à celles qui figurent dans le tableau précédent, la peptone pepsique ne permettait, dans les mêmes conditions, que des survies de dix-sept à trente-cinq jours. Il nous a suffi d'ajouter à la peptone pancréatique d'ovalbumine une quantité de chlorure de sodium suffisante pour atteindre le taux de chlorure trouvé dans la peptone pepsique, pour obtenir les mêmes résultats, ramenant entre dix-sept et trente-cinq jours la durée des survies.

Un déséquilibre aussi accentué fut également obtenu par adjonction d'une même quantité de chlorure de sodium à la peptone pancréatique de muscle.

Ces faits ne sont plus pour nous surprendre, puisque nous avons montré dans le chapitre IV, que la simple adjonction de chlorure ou de sulfate de sodium à un régime normalement constitué, suffit à le déséquilibrer.

* * *

Il nous a semblé intéressant de chercher quelles peuvent être les modifications humorales causes du déséquilibre protidique. La peptone de muscle (substance de déséquilibre), s'opposant à la poudre de muscle et au muscle frais qui lui donne naissance (aliments d'équilibre), devait retenir plus spécialement notre attention.

La difficulté de recueillir assez de sang sur le pigeon pour faire des dosages d'urée et de chlore sanguins, nous a conduit à opérer directement sur l'homme (5).

A cet effet, nous avons fait ingérer à des sujets à jeun, jeunes et en bonne santé, des quantités équivalentes de poudre de muscle (45 gr.), de muscle frais haché (180 gr.), de peptone pancréatique de muscle (45 gr.) et même d'urée (15 gr.), produit ultime de la dégradation azotée. La poudre de muscle fut délayée préalablement dans 150 gr. d'eau et la peptone et l'urée dissoutes dans une même quantité d'eau.

Le dosage de l'urée sérique a été pratiqué après défécation trichloracétique par la méthode d'Yvon à l'hypobromite.

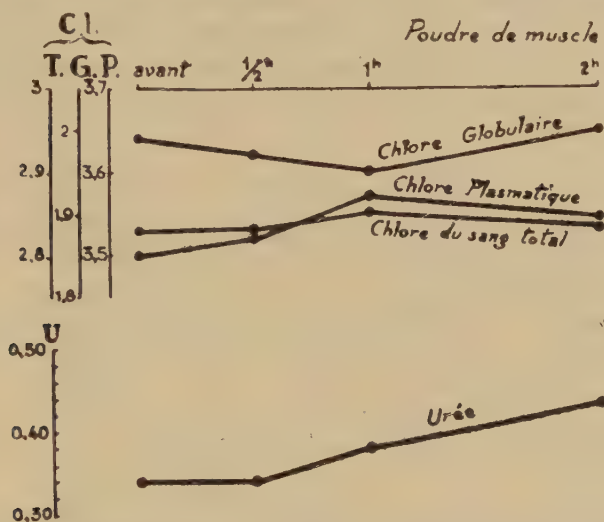


Fig. 15. — Modifications humérales observées chez l'homme après ingestion de 45 gr. de poudre de muscle. La période d'attaque digestive est ici ralentie par la dessiccation et la pulvérisation qu'a dû subir la viande fraîche au cours de la préparation industrielle.

Les dosages du chlore du sang total, du chlore globulaire et du chlore plasmatique, ainsi que le calcul du rapport érythro-

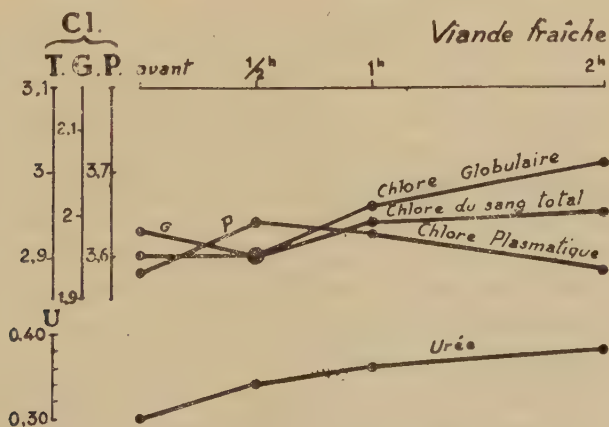


Fig. 16. — Modifications humérales observées chez l'homme après ingestion de 180 gr. de muscle frais (viande fraîche).

plasmatique G/P furent effectués selon la méthode de Laudat, modifiée d'après les conseils de l'auteur ; les détails en ont

été précisés dans la thèse de notre collaborateur Meunier (7).

Ces déterminations furent faites avant l'ingestion, puis une demi-heure, une heure et deux heures après. Les modifications enregistrées sont reproduites dans le tableau ci-dessous qui donne les moyennes des résultats effectués sur 4 sujets (voir fig. 15 à 18) :

Substances ingérées	Avant ingestion	1/2 h. après	1 h. après	2 h. après	Variations maxima °/o
Poudre de muscle (45 gr.)					
Urée sérique..	0,34	0,34	0,38	0,43	+ 26,4
Chlore du sang total..	0,83	2,83	2,85	2,83	+ 0,7
Chlore globulaire..	1,99	1,97	1,95	2,00	— 2,0
Chlore plasmatique..	3,50	3,52	3,57	3,54	+ 2,0
Rapport G/P..	0,57	0,56	0,55	0,56	— 3,5
Muscle frais (180 gr.)					
Urée sérique..	0,30	0,34	0,36	0,38	+ 26,6
Chlore du sang total..	2,90	2,90	2,94	2,95	+ 1,7
Chlore globulaire..	1,98	1,95	2,01	2,06	+ 4,0
Chlore plasmatique..	3,58	3,64	3,63	3,58	+ 1,6
Rapport G/P..	0,55	0,54	0,55	0,58	+ 5,4
Peptone de muscle (45 gr.)					
Urée sérique..	0,33	0,33	0,42	0,48	+ 45,4
Chlore du sang total..	2,93	2,95	2,96	3,01	+ 2,7
Chlore globulaire..	2,00	2,03	2,15	2,20	+ 10,0
Chlore plasmatique..	3,62	3,60	3,52	3,54	— 2,5
Rapport G/P..	0,55	0,56	0,62	0,61	+ 10,9
Urée (15 gr.)					
Urée sérique..	0,31	0,72	0,83	0,77	+ 167,7
Chlore du sang total..	3,01	2,98	2,98	3,00	— 1,0
Chlore globulaire..	2,08	2,12	2,15	2,06	+ 3,3
Chlore plasmatique..	3,67	3,57	3,53	3,64	— 3,8
Rapport G/P..	0,57	0,59	0,61	0,57	+ 7,0

Comme on peut s'en rendre compte, le taux de l'urée sérique monte grandement quand la substance absorbée est la peptone et surtout l'urée. Le chlore du sang total est peu modifié avec la poudre de muscle et avec l'urée, mais il monte progressivement avec le muscle frais et la peptone. Le rapport chloré s'abaisse après ingestion de poudre de muscle et aussi de muscle frais, mais d'une façon moins prolongée dans le dernier cas ; il monte très nettement et dès le début avec la peptone et l'urée ; il apparaît donc intimement lié aux variations azotées sanguines.

Les modifications sanguines ainsi observées suivent assez bien les différentes étapes de la digestion. Dans la *période d'attaque digestive*, plus prolongée pour la poudre de muscle (modifiée par la dessiccation) que pour le muscle frais, le rapport chloré baisse. Il s'élève ensuite, pendant la *période d'assimilation*, où le foie joue un rôle primordial et semble atteindre son maximum quand le taux d'urée sanguine est le plus élevé. Ultérieurement,

pendant la période d'élimination rénale, le rapport chloré redescend vers la normale.

Le muscle artificiellement peptonisé, rapidement assimilé par le tube digestif, introduit dans le sang une brusque abondance de peptides à grosses molécules et devient sans doute, de ce fait, une cause de déséquilibre d'origine alimentaire. La poudre de

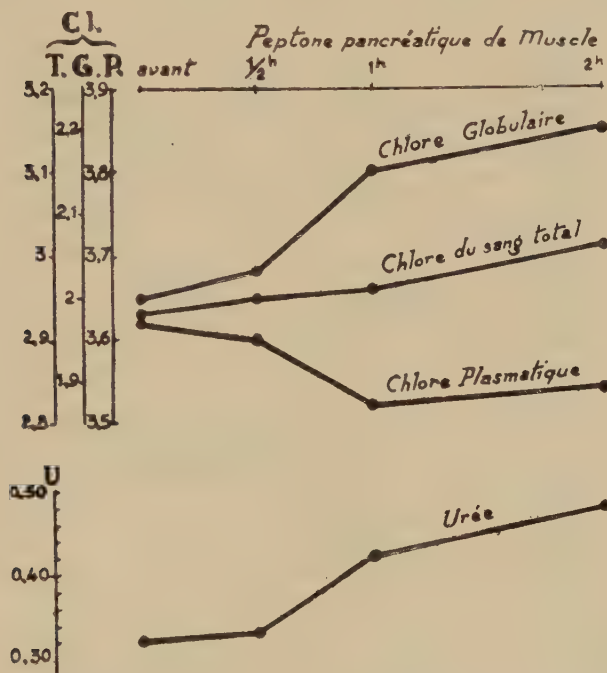


Fig. 17. — Modifications humorales observées chez l'homme après ingestion de 45 gr. de peptone de muscle. La rapidité d'assimilation des principes azotés, en partie désintégrés — qui paraît être à l'origine du déséquilibre alimentaire expérimental — entraîne ici une exagération du rapport érythro-plasmatique, le chlore globulaire augmentant aux dépens du chlore plasmatique.

muscle et le muscle frais, au contraire, en raison de leur lente attaque digestive, se montrent de bons éléments nutritifs.

Il est assez curieux de constater que l'ingestion de 8 gr. de chlorure de sodium (substance minérale de déséquilibre) dissous dans 150 gr. d'eau, comme l'ingestion de peptone de muscle (substance organique de déséquilibre), aboutit à une élévation rapide du rapport chloré érythro-plasmatique G/P (voir fig. 19).

C'est ce que montrent les résultats ci-après :

Substance ingérée	Avant ingestion	Après ingestion			Variations maxima %
		1/2 h.	1 h.	2 h.	
Chlorure de sodium (8 gr.)					
Urée sérique.. .. .	0,31	0,31	0,31	0,30	— 3,2
Chlore du sang total	2,83	2,89	3,02	3,14	+ 10,9
Chlore globulaire.. .. .	1,95	2,06	2,10	2,16	+ 10,7
Chlore plasmatique.. .. .	3,55	3,57	3,70	3,79	+ 6,7
Rapport G/P.. .. .	0,55	0,58	0,57	0,57	+ 5,4

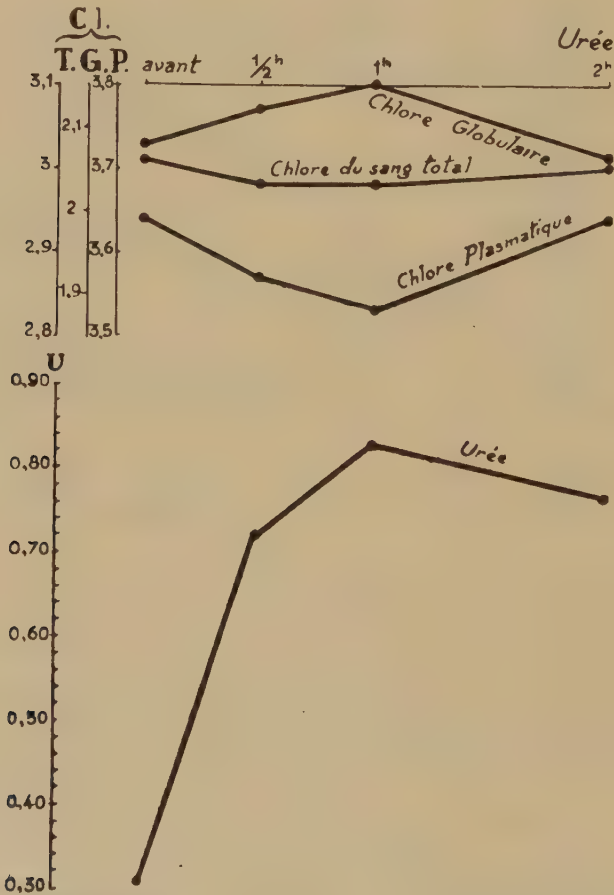


Fig. 19. — Modifications humorales observées chez l'homme après ingestion de 15 gr. d'urée. La période d'élimination rénale prédomine dans ce cas.

Cette manifestation n'est sans doute que la traduction de modifications plus importantes qui retentissent sur le métabolisme des glucides de l'organisme. Glass et Beiles, Mac Lean, puis Siacca, ont signalé d'ailleurs l'influence qu'exercent les

modifications chlorées sanguines sur la glycémie et, partant, sur les combustions organiques des tissus. Ainsi le déséquilibre organique azoté et le déséquilibre minéral chloro-sodique se rejoignent.

Le déséquilibre alimentaire paraît, en définitive, être la traduction, plus ou moins directe, de combustions organiques incomplètes. Avec les glucides, comme avec les protides de déséquilibre, le foie se trouve brusquement submergé de produits de clivage

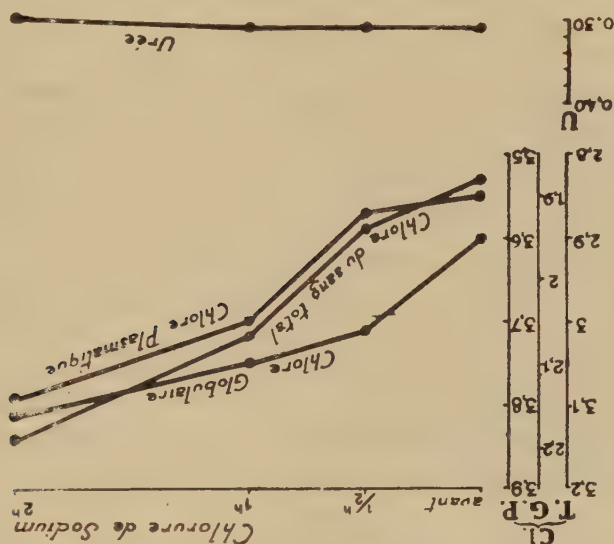


Fig. 19. — Modifications humorales observées chez l'homme après ingestion de 8 gr. de chlorure de sodium. On constate, dans ce cas, comme après ingestion de peptone de muscle, mais plus rapidement encore, une exagération du rapport chloré érythro-plasmatique, le chlore globulaire augmentant aux dépens du chlorure de sodium ingéré, plus vite que le chlore plasmatique.

incomplet, dont il ne suffit plus à assurer la destruction. Ces produits du métabolisme intermédiaire s'accumulant, deviennent cause d'acidose et agissent sur les nerfs à la façon de toxiques, occasionnant les crises polynévritiques que nous observons.

Ainsi que nous l'avons précisé, avec Courtois et Garnier (6), la peptone de fibrine est celle qui nécessite le minimum de travail pour le foie (la fibrine pourrait être directement assimilée), aussi se comporte-t-elle comme protide d'équilibre.

La peptone de muscle ne devient une cause de déséquilibre qu'en raison de sa rapidité d'assimilation intestinale et de la défaillance du foie qu'elle entraîne, aussi son action peut-elle

être compensée par un large apport de vitamines B dont l'action sur le métabolisme azoté est ainsi, à nouveau, mise en évidence.

Les produits de désintégration de la peptone d'ovalbumine se révèlent plus toxiques pour le foie et entraînent un déséquilibre alimentaire plus accentué, sur lequel les vitamines B aux doses utilisées ne peuvent rien. La destruction et l'élimination de ces produits ne peuvent être assurées par l'organisme animal que dans des conditions d'équilibre alimentaire assez strict.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **R. Lecoq** : L'utilisation des protides en relation avec les vitamines B et l'équilibre alimentaire de la ration. « Bull. Soc. Chim. biol. », 1932, **14**, p. 1067.
- (2) **R. Lecoq** : Les vitamines B dans leur rapport avec les glucides, les protéides et les lipides du régime « Thèse Doct. Sc. nat. », Paris, 1934.
- (3) **R. Lecoq** : Existe-t-il, parmi les protéides, les substances génératrices de déséquilibre alimentaire? « C. R. Ac. Sc. », 1934, **198**, p. 1269.
- (4) **R. Lecoq** : Production de déséquilibre alimentaire par divers produits de désintégration des protides. « Journ. Pharm. et Chim. », 1937, **25**, p. 53.
- (5) **R. Lecoq** : Le rôle des produits de désintégration du muscle dans la production des déséquilibres alimentaires et humoraux. « C. R. Soc. Biol. » 1937, **124**, p. 35.
- (6) **R. Lecoq, J. Courtois et H. Garnier** : Modifications sanguines uréiques et chlorées observées après ingestion de fibrine, d'ovalbumine et de peptones dérivées de ces substances. « C. R. Soc. Biol. », 1937, **124**, p. 106.
- (7) **A. Meunier** : Contribution à l'étude des modifications humorales post-opératoires. « Thèse Doct. Méd. », Paris, 1937.
- (8) **L. Randoïn** : Influence comparée des lipides et des glucides du régime sur l'évolution de l'avitaminose B. « C. R. Ac. Sc. », 1928, **186**, p. 1438.
- (9) **L. Randoïn et H. Simonnet** : Sur l'équilibre alimentaire. Entretien du pigeon au moyen d'un régime totalement privé de facteur hydro-soluble B. « C. R. Ac. Sc. », 1924, **179**, p. 700.
- (10) **L. Randoïn et H. Simonnet** : Croissance et entretien du rat soumis à un régime artificiel privé à la fois de facteur B et de glucides. « C. R. Ac. Sc. » 1924, **179**, p. 1219.

CHAPITRE VIII

DÉSÉQUILIBRES ALIMENTAIRES ORGANIQUES

D. — Les déséquilibres lipidiques, chez le pigeon

La nécessité des vitamines B dans l'utilisation des lipides par l'organisme a été longtemps contestée. Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que M^{me} Randoin et Simonnet ont assuré un assez bon entretien des pigeons et des rats au moyen de rations privées de glucides préformés et riches en lipides. L'action d'épargne exercée par les lipides sur la quantité de vitamine B₁ nécessaire au rat fut, par ailleurs, établie par Evans et Lepkowsky (3). Des faits semblables ont été notés par M^{me} Randoin et nous-même, en précisant toutefois que cette action protectrice qu'exercent les lipides vis-à-vis des vitamines B est due à une meilleure réalisation de l'équilibre alimentaire de la ration.

Nous croyons avoir fourni la preuve du besoin de vitamines B dans l'utilisation des lipides. Les critiques ultérieures et les expérimentations différentes d'Abderhalden et Wertheimer (1), corroborent en fait ce que nous avons avancé. Nous rappellerons brièvement nos expériences.

Partant du régime Randoin-Simonnet, basé sur la composition des graines, nous avons établi pour le pigeon, par substitution énergétique de lipides aux glucides, un régime très riche en lipides et ne contenant pas de glucides préformés (6), dont voici la composition centésimale :

Régime L. P.	
Peptone de muscle..	25
Graisse de beurre..	4
Lipides : huile d'olive, par exemple..	50
Mélange salin d'Osborne et Mendel..	6
Agar-agar ..	10
Papier filtre..	2
Paraffine..	3

La paraffine réduite en fins copeaux est dissoute à feu doux dans les lipides, auxquels on incorpore ensuite la graisse de beurre, puis le mélange des autres substances.

La dose énergétiquement suffisante d'une telle ration est, pour

le pigeon adulte de 350 gr. environ, de 15 gr. par jour, donnés par gavage.

Ce régime n'empêche ni l'apparition d'accidents polynévritiques ni la mort des animaux de survenir du vingtième au trente-cinquième jour. L'addition préventive ou curative d'une dose opportune de vitamines B, sous forme de 0 gr. 75 de levure de bière desséchée par exemple, prévient l'apparition des accidents ou assure leur guérison quand ils sont déclarés (voir fig. 20).

Nous avons montré, avec Savare, que les lipides des huiles d'arachides, de lin, de palme, de foie de morue, les beurres de coco, de cacao et le saindoux, se comportent comme les lipides

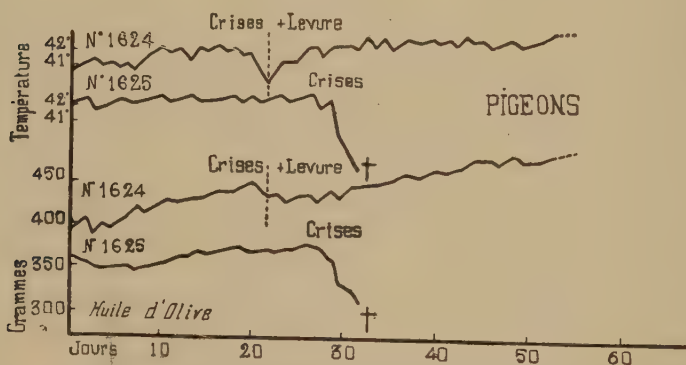


Fig. 20. — Le régime LP, normalement équilibré et renfermant 50 p. 100 d'huile d'olive, entraîne chez le pigeon, en l'absence de toute addition de levure de bière, l'apparition de crises polynévritiques dues à l'avitaminose B. Ces accidents peuvent être évités par addition préventive ou curative d'une dose suffisante de levure de bière desséchée (0 gr. 75 par exemple).

de l'huile d'olive, avec cette différence que les survies observées dans ces différents cas, en l'absence de levure, peuvent varier avec les huiles utilisées (13). L'addition d'une quantité satisfaisante de vitamines B complète la ration. Toute la série des corps gras précédents mérite donc d'être groupée sous le nom de « lipides d'équilibre ».

Nous avons été amené, au cours de nos recherches, à opposer à ces corps gras, l'huile de ricin, qui — lorsqu'elle leur est substituée — se comporte, nous allons le voir, comme une « substance de déséquilibre ».

L'addition quotidienne à la ration de doses de 0 gr. 75, 1 gr. 50 et 3 gr. de levure de bière desséchée n'entraîne aucune modification dans la durée des survies, les pigeons succombant, dans

tous les cas, en crises polynévritiques, du vingtième au trente-cinquième jour.

Comme la quantité du régime LP à l'huile de ricin mise en œuvre aurait pu être jugée insuffisante, nous avons donné des rations de 20 gr. à de nouveaux lots de pigeons, recevant, en outre, une addition quotidienne de 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr. et 4 gr. comme dans les expériences des chapitres précédents. Les résultats restèrent très comparables, avec peut-être une accélération dans la mort des sujets, ainsi que l'indiquent les durées des survies observées dans ces conditions (voir fig. 21) :

20 gr. régime sans levure	15-30 j.
20 gr. régime + 0 gr. 50 de levure.. .. .	15-30 j.
20 gr. régime + 1 gr. de levure.. .. .	15-25 j.
20 gr. régime + 2 gr. de levure.. .. .	15-25 j.
20 gr. régime + 4 gr. de levure.. .. .	15-25 j.

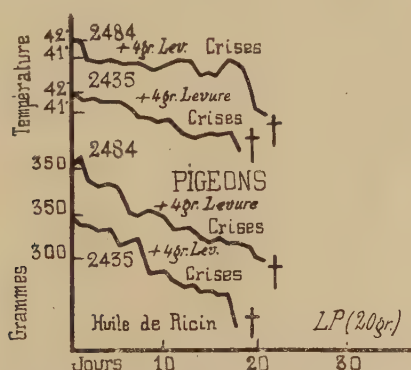


Fig. 21. — La substitution de l'huile de ricin à l'huile d'olive, dans la constitution du régime LP, est une cause de déséquilibre alimentaire manifeste. L'addition de fortes proportions de levure de bière séchée (1 à 4 gr. par exemple pour 20 gr. de régime) se montre incapable alors d'entraver l'apparition de crises polynévritiques.

Cherchant à rétablir l'équilibre de la ration (14), nous nous sommes adressés à deux nouveaux régimes : P 50 et P 59, dont voici la composition centésimale :

	P 50	P 59
Peptone de muscle.. .. .	50	59
Huile de ricin.. .. .	25	22
Graisse de beurre.. .. .	4	4
Mélange salin d'Osborne et Mendel.. .. .	6	5
Agar-agar.. .. .	10	8
Papier filtre.. .. .	2	2
Paraffine.. .. .	3	0

Des lots différents reçoivent respectivement des doses de 15 et de 20 gr. par jour, sans aucune adjonction ou avec addition de

0 gr. 75 ou de 1 gr. de levure de bière desséchée. Les survies observées sont notées dans le tableau ci-dessous :

	P 50	P 59
15 gr. de régime sans levure.	20-35 j.	20-35 j.
20 gr. de régime sans levure.	17-30 j.	17-30 j.
15 gr. de régime + 0 gr. 75 de levure	35-60 j.	plus de 6 m.
20 gr. de régime + 1 gr. de levure.	35-60 j.	plus de 6 m.



Fig. 22. — Le régime P 59, à 22 p. 100 d'huile de ricin, réalise pour le pigeon un équilibre satisfaisant, s'il est donné à raison de 15 gr. par jour et complété par une dose suffisante de levure. Les acidents polynévritiques dus à l'avitaminose B, qui s'observent en l'absence de levure, peuvent être prévenus ou guéris par une addition quotidienne de 0 gr. 75 de levure de bière desséchée.

Avec le régime P 50, une amélioration sensible des survies des animaux est déjà obtenue, cependant l'équilibre n'est pas encore complètement réalisé.

Avec le régime P 59, l'équilibre de la ration semble définitif (voir fig. 22).

*
* *

La cause du déséquilibre paraît être la présence d'une forte proportion de ricinoléide, celui-ci entrant pour 85 p. 100 environ dans l'huile de ricin. La composition de cette huile d'après Heiduschka et Kusten peut, en effet, être figurée comme suit :

Acide ricinoléique.. .. .	82
Acide oléique.. .. .	6,8
Acide linoléique.. .. .	1,4
Acide dioxystéarique....	1,3
Acide stéarique.. .. .	3,4
Glycérol.. .. .	4,1
Insaponifiables.. .. .	0,3

Meyer attribuant l'action purgative de l'huile de ricin à ce ricinoléide et plus spécialement à l'acide ricinoléique qu'il apporte en combinaison avec le glycérol (15), on était en droit de se demander, avec Salvanet, si le déséquilibre alimentaire n'est pas dû, dans les expériences précédentes, à une inhibition partielle ou totale de la résorption intestinale (16).

Tout d'abord, nous avons cherché, chez l'homme, avec Carel, l'influence que peut exercer l'ingestion de 20 gr. de divers corps gras (graisse de beurre, huile d'olive et huile de ricin) à jeun, chez l'homme jeune, sain, en bonne santé (12). Nous avons titré, à cet effet, le bloc acétone (acétone + acide acétylacétique) et l'acide β -hydroxybutyrique sur le sang oxalaté puis déféqué, à l'aide de la méthode d'Engfeldt étudiée précédemment et précisée dans les détails de son application par Carel (2). Le bloc acétone, distillé en milieu sulfurique, et l'acide β -hydroxybutyrique préalablement oxydé par un mélange sulfo-chromique sont dosés, comme on sait, par formation d'iodoforme aux dépens d'un excès d'iode en présence d'hydroxyde de sodium. L'excès d'iode est ensuite déterminé au moyen d'une solution titrée d'hypo-sulfite de sodium.

Ces dosages furent pratiqués avant l'ingestion, une demi-heure, une, deux, trois et quatre heures après; les résultats donnés ci-après, exprimés en mgr. pour 100 cmc. de sang, représentent les moyennes de quatre sujets.

	Avant ingestion	Après				
		1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
Graisse de beurre :						
Bloc acétone.. .. .	2,36	3,13	3,97	3,31	2,63	2,43
Acide β -hydroxybutyrique	9,34	11,47	25,24	17,28	10,52	12,88
Huile d'olive :						
Bloc acétone.. .. .	2,49	2,34	2,60	2,48	2,83	2,60
Acide β -hydroxybutyrique	9,93	14,28	15,92	14,14	10,53	9,46
Huile de ricin :						
Bloc acétone.. .. .	1,82	1,46	2,29	2,10	1,80	2,22
Acide β -hydroxybutyrique	10,73	19,02	18,48	13,48	9,41	10,35

On voit que l'ingestion d'huile de ricin donne chez l'homme, ainsi que les autres corps gras, des dérivés cétoniques et plus spécialement de l'acide β -hydroxybutyrique, témoin de la désintégration et de la combustion des lipides. Dans le cas de l'huile de ricin, le déséquilibre est dû à une substance dont la nature chimique nous échappe.

L'étude des variations du métabolisme de base et du quotient respiratoire poursuivie dans les mêmes conditions, avec Joly (5), après ingestion de 20 gr. d'huile d'olive et de 20 gr. d'huile de ricin, est également en faveur d'une combustion très comparable des deux corps gras dans l'organisme humain.

	Huile d'olive		Huile de ricin	
	Variations p. 100 du métabolisme basal par rapport au métabolisme basal normal.	Variations du quo- tient respiratoire réel.	Variations p. 100 du métabolisme basal par rapport au métabolisme basal normal.	Variations du quo- tient respiratoire réel.
Avant	0	0,778	— 3	0,907
Une demi-heure après.. ..	+ 23	0,648	+ 22	0,678
Une heure après.. .. .	+ 13	0,645	+ 22	0,661
Deux heures après.. .. .	+ 15	0,652	+ 7	0,694
Trois heures après.. .. .	+ 14	0,669	+ 3	0,689
Quatre heures après.. .. .	+ 2	0,737	— 1	0,749

La résorption de l'huile de ricin chez l'homme fut confirmée par Valette et Salvanet, mais estimée par ces auteurs à 22,5 p. 100 de l'huile ingérée (17).

Sans contester leurs expériences, valables sans doute dans les limites étroites des conditions précisées, nous avons pensé qu'il était utile d'apprécier aussi exactement que possible la résorption intestinale de l'huile chez le pigeon alimenté avec une ration riche en huile de ricin productrice de déséquilibre alimentaire (10).

A cet effet, nous avons recueilli les selles d'un pigeon recevant chaque jour 15 gr. du régime précédemment mentionné, à 50 p. 100 d'huile de ricin, additionné de 1 gr. 50 de levure de bière desséchée. Les prélèvements furent effectués à partir du huitième jour et jusqu'au douzième; l'animal se trouvait ainsi parfaitement habitué à son régime et, déjà, la production du déséquilibre alimentaire entrainait en ligne de compte.

Nous donnons ci-après les chiffres obtenus au cours de ces déterminations, pendant les cinq jours de l'expérience :

	Selles desséchées	Graisses neutres	Acides gras	Savons	Dérivés lipidiques totaux
Huitième jour.. ..	1,50	0,94	0,12	0,16	1,22
Neuvième jour.. ..	2,65	0,37	0,27	0,89	1,53
Dixième jour.. ..	2,71	0,10	0,14	0,29	0,53
Onzième jour.. ..	3,14	0,10	0,11	0,41	0,62
Douzième jour.. ..	2,61	0,15	0,14	0,41	0,70
Total.. ..	12,61	1,66	0,78	2,16	4,60

Les divers dérivés lipidiques pouvaient se répartir ainsi qu'il suit :

Graisses neutres.. ..	36 p. 100
Acides gras.. ..	17 p. 100
Savons.. ..	47 p. 100

le total correspondant à 36 p. 100 environ des selles totales et seulement à 12 p. 100 environ de la quantité d'huile de ricin ingérée.

Comme on peut s'en rendre compte, la résorption de l'huile de ricin, dans les expériences de déséquilibre alimentaire, reste pratiquement normale, puisqu'elle dépasse 85 p. 100. Il ne saurait être question d'une inhibition partielle ou totale, sous la dépendance de l'action purgative de cette huile.

Inversement, nous croyons que l'action purgative de l'huile de ricin — ainsi d'ailleurs que l'action laxative de la sorbite et de la manne — est liée, au moins pour une part, au déséquilibre alimentaire qu'occasionne l'ingestion de ces substances; Gulmann a développé, par ailleurs, ce point de vue particulier (4).

*
* * *

L'huile de ricin, génératrice de déséquilibre alimentaire est, de tous les corps gras essayés, celle qui se saponifie le plus aisément.

Régimes	Sans levure	Avec 0,75 de levure	Avec 3 gr. de levure
I. à 22 p. 100 d'acides gras d'huile de ricin.. ..	4-12 j.	4-12 j.	4-12 j.
II. à 20 p. 100 d'acides gras d'huile de ricin + 2 p. 100 de glycérol.. ..	4-12 j.	4-12 j.	4-12 j.
III. à 22 p. 100 de savon potassique d'acides gras d'huile de ricin.. ..	4-12 j.	4-12 j.	4-12 j.
IV. à 22 p. 100 d'acides gras d'huile d'olive.. ..	17-30 j.	17-30	20-35 j.
V. à 22 p. 100 d'acides gras d'huile d'olive + 2 p. 100 de glycérol.. ..	30-50 j.	40-80 j.	60-100 j.
VI. à 22 p. 100 de savon potassique d'acides gras d'huile d'olive.. ..	17-30 j.	25-50 j.	30-80 j.
VII. à 22 p. 100 du mélange d'acides gras.. ..	25-40 j.	25-50 j.	30-80 j.
VIII. à 20 p. 100 du mélange d'acides gras + 2 p. 100 de glycérol.. ..	30-50 j.	40-80 j.	60-100 j.
IX. à 22 p. 100 de savon potassique du mélange d'acides gras.. ..	25-40 j.	25-50 j.	30-80 j.

L'action déséquilibrante des acides gras de l'huile de ricin n'est influencée ni par l'addition de glycérol ni par la formation d'un savon potassique. Elle est nettement plus rapide et plus accentuée que l'action de déséquilibre de l'huile qui a servi à les préparer. Il est juste de dire que l'action purgative de l'acide ricinoléique et des ricinoléates est de même plus rapide et plus intense que celle de l'huile de ricin. L'absorption intestinale de ces acides gras nous est d'ailleurs apparue extrêmement rapide.

Les acides gras de l'huile d'olive deviennent eux-mêmes cause d'un déséquilibre alimentaire, que l'addition de glycérol permet cependant d'atténuer sensiblement (voir fig. 23). La formation d'un savon potassique à partir des acides gras de l'huile d'olive semble également retarder, mais à un degré moindre, le déséquilibre. Ceci porté à croire que les acides de l'huile d'olive ne sont pas en totalité transformés en savons dans l'intestin avant d'être résorbés.

Les acides gras de point de fusion élevé ne peuvent, en raison de ce caractère physique, être résorbés directement dans l'intestin ; aussi doivent-ils, au préalable, être transformés en savons solubles rapidement assimilables. Les chiffres des survies des acides gras et du savon correspondent ainsi étroitement. L'adjonction de glycérol atténue encore, dans ce cas, le déséquilibre alimentaire produit par les acides gras.

L'assimilation intestinale rapide des produits de la saponification de l'huile d'olive et des différents savons est à rapprocher vraisemblablement de la rapidité d'assimilation intestinale de la peptone de muscle, l'une et l'autre devenant cause de déséquilibre alimentaire, lequel traduit, en définitive, une défaillance

du foie dans l'accomplissement d'une tâche brusquement accrue. En effet, dans l'un et l'autre cas, l'organisme se trouve en présence d'une proportion anormale de carburants protidiques ou lipidiques qui, normalement, ne doivent jouer qu'un rôle de renfort.

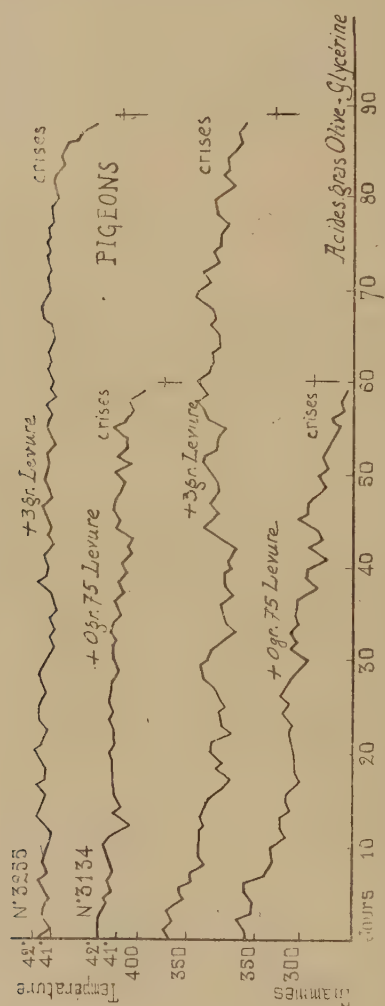


Fig. 23. — La substitution à l'huile d'olive, de ses constituants (acides gras et glycérine) dans le régime P. 59 suffit à le déséquilibrer. L'addition de larges doses de levure de bière desséchée (0 gr. 75 à 3 gr. pour 15 gr. de régime) n'empêche pas l'apparition des crises polynévritiques typiques.

dans la combustion du glucose ; les réserves de glycogène se trouvent elles-mêmes rapidement épuisées. Dans ces conditions, le gaspillage ou l'inutilisation des vitamines B, qui normalement président à toutes les combustions organiques, s'explique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **E. Abderhalden et E. Wertheimer** : Beziehungen des vitamin-B-Komplexes (insbesondere des vitamins B₁) zum Kohlehydrathaushalt. « *Pflügers Archiv* », 1933, **233**, p. 395.
 - (2) **R. Carel** : Obésité, antéhypophyse et métabolisme des lipides. « *Thèse Doct. Pharm.* », Paris, 1936.
 - (3) **H. M. Evans et S. Lepkowsky** : Sparing action of fat on the antineuritic vitamin B, « *Journ. biol. Chem.* », 1929, **83**, p. 269.
 - (4) **M. Gulmann** : Les purgatifs par déséquilibre alimentaire : (huile de ricin, manne, sorbite.) « *Thèse Doct. Méd.* », Paris, 1935.
 - (5) **J. M. Joly** : Influence de l'ingestion de quelques hexoses (glucose, galactose, lévulose) sur le quotient respiratoire et le métabolisme de base en l'absence et en présence de vitamines B. « *Thèse Doct. Pharm.* », Paris, 1937.
 - (6) **R. Lecoq** : Sur une méthode d'essai des huiles utilisables en savonnerie. Application aux graines oléagineuses des Méliacées. « *Thèse Doct. Pharm.* », Paris, 1916.
 - (7) **R. Lecoq** : Lipides et vitamines B. I. Mise en évidence du rôle des vitamines B dans l'utilisation des lipides par l'organisme. « *Bull. Soc. Chim. biol.* », 1933, **15**, p. 1498.
 - (8) **R. Lecoq** : Peut-on, dans une ration équilibrée, substituer aux glycérides les acides gras qui leur correspondent? « *C. R. Ac. Sc.* », 1935, **200**, p. 1979.
 - (9) **R. Lecoq** : Production de déséquilibre alimentaire au moyen d'acides gras et de savons. « *Journ. Pharm. Chim.* », 1937, **26**, p. 56.
 - (10) **R. Lecoq** : Est-ce par son action purgative, entraînant une inhibition partielle ou totale de sa résorption, que l'huile de ricin devient cause de déséquilibre alimentaire. « *Bull. Sc. pharmacol.* », 1937, **44**, p. 156.
 - (11) **R. Lecoq** : Les acides gras de point de fusion élevé (supérieur à 50°) se montrent-ils producteurs de déséquilibre alimentaire au même titre que les acides gras liquides à la température de l'organisme? « *C. R. Ac. Sc.* », 1937, **204**, p. 1001.
 - (12) **R. Lecoq et R. Carel** : L'huile de ricin, productrice de déséquilibre alimentaire, agit-elle par simple action physique sur le tube digestif, ou passe-t-elle dans l'organisme, pour y être comburée, au même titre que les autres lipides? « *Bull. Sc. pharmacol.* », 1936, **43**, p. 37.
 - (13) **R. Lecoq et J. Savare** : Lipides et vitamines B. II. Influence de la constitution des lipides sur l'évolution de l'avitaminose B chez le pigeon. Généralité du besoin de vitamines B dans l'utilisation des lipides. « *Bull. Soc. Chim. biol.* », 1933, **15**, p. 1508.
 - (14) **R. Lecoq et J. Savare** : Le rôle de l'équilibre alimentaire dans l'utilisation de l'huile de ricin par l'organisme. « *C. R. Ac. Sc.* », 1934, **198**, p. 1540.
 - (15) **H. Meyer** : Chemische Notizen über Ricinusöl. « *Arch. Pharm.* », 1897, **235**, p. 184.
 - (16) **R. Salvanet** : Recherches sur l'action purgative de l'huile de ricin. « *Thèse Doct. Pharm.* », Paris, 1936.
 - (17) **G. Valette et R. Salvanet** : Sur l'absorption intestinale de l'huile de ricin. « *Bull. Soc. Chim. biol.* », 1936 **18**, p. 911.
-

CHAPITRE IX

DÉSÉQUILIBRES NUTRITIFS

A. — Les dysmicrobies intestinales

Le rôle primordial de la flore microbienne intestinale est connu depuis longtemps. On sait qu'il existe, dès la fin de l'iléon et surtout dans le côlon ; une multitude de germes qui se développent aux dépens des résidus de la digestion et les décomposent. Certains s'attaquent plus spécialement aux glucides ou hydrates de carbone qu'ils font fermenter (le *Bacillus bifidus*, par exemple) ; d'autres, aux protides ou substances azotées, en produisant des putréfactions (le *Bacillus perfringens*, notamment) ; d'autres enfin, sont capables selon le milieu de jouer un double rôle fermentatif et putréfactif (spécialement le colibacille). Un bon équilibre entre ces différents microbes doit être assuré tant chez l'enfant — Tissier a insisté sur ce point — que chez l'adulte, ainsi que J.-Ch. Roux et Goiffon l'ont très justement souligné (15).

C'est pour combattre les putréfactions que Metchnikoff recommanda l'ingestion de ferments acides tels que le *Bacillus bulgaricus* et le lait fermenté (14). La prolongation d'une telle thérapeutique n'est cependant pas dépourvue d'inconvénients, car elle risque de substituer à une dysmicrobie putréfactive une dysmicrobie fermentative.

Les produits de fermentation des glucides sont les acides lactique, acétique, butyrique, oxalique, formique, etc., qui donnent aux diarrhées de fermentation une réaction nettement acide.

Les putréfactions protidiques aboutissent à la formation d'acides aminés, d'indol, de phénol, de mercaptan, d'ammoniaque, etc., etc., qui donnent aux diarrhées de putréfaction une réaction nettement alcaline.

C'est surtout chez les jeunes enfants que ces fermentations et putréfactions ont été étudiées. Jean Bertrand et nous-même (2) avons constaté en particulier, au moyen du simple emploi de papier de tournesol, que le choléra infantile est d'ordinaire une

diarrhée de fermentation. Par contre, les gastro-entérites aiguës, dans leur forme commune, comme dans leur forme dysentérique, sont presque toujours des diarrhées de putréfactions chez l'enfant de moins de 18 mois ; chez l'enfant plus grand, la diarrhée de fermentation et la diarrhée de putréfaction se montrent de fréquence sensiblement égale.

Aux diarrhées fermentatives acides, il convient d'opposer le régime aux protides alcalinisant, en choisissant ceux qui se montrent les moins putréfactifs (parce que riches en cellulose), tels, par exemple, les bouillies de tournesol ou de soja préconisées par Ribadeau-Dumas et André. L'action de ces dernières sur le pH intestinal a été très exactement noté par Willemin-Clog (18). Le rôle des bouillies de tournesol a été plus spécialement précisé dans la thèse de M^{lle} Domela (5).

Aux diarrhées putréfactives alcalines, on opposera l'action acidifiante du babeurre, élément justement préconisé par le professeur Marfan (12), et dont l'action propre aux hydrates de carbone se double d'une action de déséquilibre bienfaisante, à condition, bien entendu, qu'elle reste limitée.

Donné à contre-temps, le babeurre très acide et très acidifiant aggrave les diarrhées de fermentation et augmente encore l'acidité des selles. Le soja et le tournesol restent inopérants et risquent encore d'accroître l'alcalinité des selles, quand ils sont donnés à des enfants atteints de diarrhée de putréfaction.

L'application pratique de ce traitement raisonné permet d'obtenir rapidement la guérison des troubles gastro-intestinaux des jeunes enfants.

* * *

A l'appui de ces considérations d'ordre pratique, nous apporterons quelques recherches expérimentales poursuivies sur l'animal et non moins démonstratives.

Les fermentations intestinales acides, avons-nous dit, ne sont pas sans danger lorsqu'elles sont anormalement prolongées. Nous avons été amené à confirmer ce fait de la manière suivante.

Sachant que de nombreux microbes constituent de bonnes sources de vitamines B, nous avons entrepris, avec notre collaborateur Villette, de rechercher la valeur propre des bacilles lactiques (1). Ceux-ci ont donc été préparés au moyen de larges ensemencements sur bouillon de touraillon gélosé et carbonaté,

puis récoltés et incorporés à une quantité suffisante de saccharose en poudre pour être granulés facilement et desséchés ensuite dans le vide à basse température, en vue de conserver toute leur activité (17). La quantité de bacilles ainsi fixés était comptée approximativement et calculée par gr. de granulé.

Un régime fut alors constitué, selon la formule précédemment donnée et renfermant 66 p. 100 de saccharose, mais de telle façon qu'un gr. de la ration correspondit à un milliard de bacilles lactiques. Ce régime fut donné à des lots de pigeons selon les méthodes habituelles, alors que le régime normal à 66 p. 100 de saccharose, sans addition de bacilles lactiques, était donné comparativement à d'autres lots. Trois séries d'animaux furent constituées dans chaque cas, l'une sans addition de levure et les deux autres avec addition respective de 0 gr. 50 et de 1 gr. de levure de bière desséchée.

Nous eûmes la surprise de constater que si l'addition de 1 gr. de levure permettait des survies dépassant six mois, en présence de 0 gr. 50 de levure, les survies se trouvaient abrégées de plus de la moitié de leur durée, quand les bacilles lactiques étaient incorporés à la ration.

Cette action très particulière des bacilles lactiques favorisant l'évolution de la polynévrite nous a rappelé les expériences déjà anciennes de Bréaudat et Lalung-Bonnaire attribuant les accidents béribériques à une acidose résultant de la fermentation intestinale des hydrates de carbone d'origine oryzée (4). Nous y reviendrons d'ailleurs un peu plus loin.

L'exagération des besoins de l'organisme du pigeon en vitamines B, sous l'influence de la prolifération intestinale du bacille lactique, pouvait être interprétée comme une manifestation atténuée de déséquilibre alimentaire, comparable à celle que nous avons observée avec les diverses substances organiques de déséquilibre: galactose, lactose, mannite, sorbite, etc... En vue d'en fournir la preuve, nous avons procédé à une nouvelle série d'expériences (9), ayant recours cette fois au régime à 35 p. 100 de glucides et 20 p. 100 de lipides, dont l'équilibre se rapproche, ainsi que nous l'avons montré, de celui du lait.

Alors que le saccharose utilisé comme source de glucides permet, dans ces conditions, l'obtention d'un régime parfaitement équilibré, on sait que le lactose n'assure, par contre, qu'un équilibre strict, limité à une dose optima de vitamines B.

Trois lots de pigeons adultes de 350 gr. environ furent constitués, lesquels reçurent comparativement, par gavage, à raison

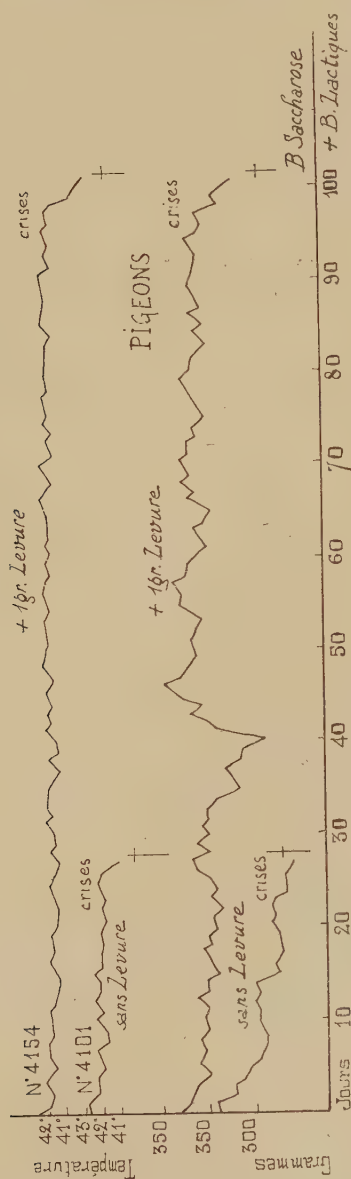


Fig. 24. — Le régime B-Saccharose qui, normalement, assure aux pigeons qui le reçoivent un équilibre satisfaisant stable, n'assure plus, quand il est additionné de 500 millions de bacilles lactiques par gr., qu'un équilibre limité à une dose optima de levure. Au delà, le déséquilibre apparaît (production de polynévrite, avec addition quotidienne de 1 gr. de levure de bière desséchée). Le régime B-Saccharose — bacilles lactiques se comporte exactement comme le régime B-Lactose. Le bacille lactique et le lactose sont également producteurs de déséquilibre alimentaire. Il est vraisemblable que l'action du lactose doit être attribuée à la prolifération intestinale de bacilles lactiques que le lactose favorise.

de 20 gr. par jour, un régime à 35 p. 100 de glucides, différant cependant par la nature de ces derniers. Ceux-ci se trouvaient

constitués, en effet, soit par du saccharose, soit par du lactose, soit enfin par du saccharose additionné de bacilles lactiques. Dans ce dernier cas, la proportion de bacilles fournis correspondait à 533 millions de germes par gr. de ration.

Chaque série d'animaux se subdivisait en quatre lots, l'un privé de levure et les trois autres complétés par des additions quotidiennes de 0 gr. 35, 0 gr. 50 et 1 gr. de levure de bière. Les durées des survies des animaux, exprimées en jours ou en mois, schématisent assez bien les résultats obtenus :

	Saccharose 35 p. 100	Lactose 35 p. 100	Saccharose 35 p. 100 + bac. lactiques
Régime sans levure.. .. .	20-30 j.	25-50 j.	20-35 j.
Régime + 0 gr. 35 de levure.. .. .	+ de 6 m.	+ de 6 m.	+ de 6 m.
Régime + 0 gr. 50 de levure.. .. .	+ de 6 m.	4-6 m.	4-6 m.
Régime + 1 gr. de levure.. .. .	+ de 6 m.	3-4 m.	3-4 m.

Comme on le voit, la simple addition de bacilles lactiques suffit pour communiquer au régime à 35 p. 100 de saccharose les propriétés du régime à 35 p. 100 de lactose (voir fig. 24). L'équilibre de la ration ne se trouve plus assuré qu'avec une addition quotidienne de 0 gr. 35 de levure, alors que des doses plus élevées de 0 gr. 50 et de 1 gr. entraînent l'apparition d'accidents polynévritiques, survenant d'autant plus rapidement que la dose de levure ajoutée s'éloigne de la dose optima.

L'introduction de bacilles lactiques dans le régime où les glucides sont en proportion modérée, est donc suivie de manifestations atténuées de déséquilibre alimentaire, comparables à celles qui s'observent avec le lactose.

Ces faits justifient l'opinion émise par certains auteurs, d'après lesquels l'action thérapeutique attribuée aux bacilles lactiques s'obtient aussi bien par simple ingestion de lactose, celui-ci favorisant le développement intestinal des bacilles lactiques qui s'y trouvent normalement (7).

* * *

Nous avons essayé, d'autre part, de produire expérimentalement du déséquilibre par ingestion de quantités élevées de colibacilles vivants, de souches pathogènes (10). A cet effet,

nous avons préparé trois régimes, dont nous donnons ci-après la composition centésimale :

		II	III
Caséine purifiée..	6	»	»
Fibrine purifiée..	5	»	»
Ovalbumine purifiée..	5	»	»
Saccharose..	66	»	»
Poudre de muscle..	»	59	»
Peptone de muscle..	»	»	59
Graisse de beurre..	4	8	8
Saindoux..	»	18	18
Mélange salin d'Osborne et Mendel..	4	5	5
Agar-agar..	8	8	8
Papier filtre..	2	2	2

Le premier, riche en glucides, peut être considéré, du point de vue intestinal, comme acidogène et les deux autres, riches

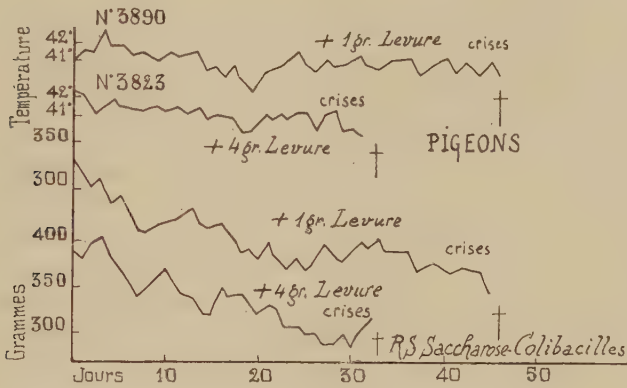


Fig. 25. — L'addition de 250 millions de colibacilles vivants à un régime acidogène, tel que le régime RS-Saccharose, favorise, chez le pigeon, l'apparition de crises polynévritiques, malgré la présence de larges doses de levure de bière desséchée (1 à 4 gr. par jour).

en protides, comme alcalogènes. A ces trois régimes furent ajoutés, par gr., 250 millions de colibacilles vivants, provenant chaque fois d'une vingtaine de souches pathogènes différentes.

Quatre lots de 4 pigeons adultes, de 350 gr. environ, reçurent quotidiennement, par gavage, 20 gr. du régime I avec colibacilles, additionnés de 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr., ou 4 gr. de levure de bière desséchée. Huit lots de 2 pigeons reçurent respectivement, dans les mêmes conditions, les régimes II et III avec colibacilles additionnés également de 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr. et 4 gr. de levure de bière.

Normalement, les régimes I, II et III sans colibacilles, additionnés d'une dose quotidienne de 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr. ou 4 gr.

de levure de bière desséchée, donnent des survies dépassant quatre mois.

En opposition avec les observations habituelles, les différents animaux des quatre lots soumis au régime I, dont nous avons souligné l'action intestinale acidogène, se sont comportés de manières différentes. Nous avons noté (voir fig. 25) :

Dans la 1 ^{re} série à 0 gr. 50 levure..		pigeon mort au 18 ^e jour
Dans la 2 ^e série à 1 gr. de levure..		pigeon mort au 46 ^e jour
Dans la 3 ^e série à 2 gr. de levure..		pigeon mort au 48 ^e jour
Dans la 4 ^e série à 4 gr. de levure..		pigeon mort au 26 ^e jour
		pigeon mort au 31 ^e jour

Ces animaux succombèrent en crises polynévritiques qui, selon toute vraisemblance, doivent être rattachées au déséquilibre alimentaire, ainsi d'ailleurs que les crises polynévritiques observées après ingestion de fortes proportions de bacilles lactiques.

Les autres animaux de ces groupes se maintinrent en parfaite santé pendant toute la durée de l'expérience (quatre mois). Il semble donc que le déséquilibre alimentaire, pour se manifester, ait exigé en dehors des acides de fermentation intestinale, la présence d'un terrain favorable. Ces faits sont d'ailleurs en concordance avec les observations cliniques poursuivies d'autre part, avec Courtois, toutes les personnes atteintes de colibacilloses ne présentant pas également des accidents nerveux.

Les huit lots d'animaux soumis aux régimes II et III dont nous avons souligné l'action intestinale alcaligène, n'ont montré, par contre, aucun accident de type polynévritique, tous les sujets se maintenant en excellente santé pendant les quatre mois que fut prolongée l'expérience.

Des essais fractionnés, entrepris que quelques lots de pigeons, avec des doses plus élevées de colibacilles (1 milliard ou 1 milliard 500 millions par gr.) ne nous ont pas donné des résultats différents de ceux que nous avons signalé antérieurement.

*
* * *

Les faits précédents nous aident à comprendre que la théorie toxi-infectieuse du bérubéri, considérée d'ailleurs par Jeanselme comme suffisamment prouvée (6), n'a pas cédé le pas à la théorie avitaminique et conserve encore de chauds défenseurs. Sans doute, le bérubéri survient-il le plus souvent chez des sujets

s'alimentant avec un grand excès de riz décortiqué. Mais il n'est pas toujours prouvé que le reste de l'alimentation soit dépourvu de vitamines B et il existe plusieurs régions où le riz rouge, muni de sa cuticule, est exclusivement consommé et où cependant le béribéri se développe également.

Les contradictions des chercheurs, qui successivement incriminèrent des microbes différents *Bac. mesentericus* (Montès), *Bac. asthenogenes* (P. Noël Bernard), *Bac. subtilis* (Higughi), *Bacterium coli commune* (Matsumura, Kakinuma et collaborateurs), s'expliquent à la lumière de nos expériences (1 et 16).

Tous les microbes générateurs d'acides aux dépens des glucides semblent, en effet, pouvoir entraîner — quand les conditions sont favorables — l'apparition de troubles identiques, comparables au déséquilibre alimentaire. Ce déséquilibre se manifeste par la production d'accidents polynévritiques.

On conçoit, dans ces conditions, que des polynévrites puissent s'observer en dehors du béribéri, dans de nombreuses maladies infectieuses. C'est ainsi, note Boudin, que des polynévrites ont été signalées au cours de la dysenterie, dans les convalescences de fièvre typhoïde, de paratyphoïde, de typhus exanthématique, de pneumonie, de paludisme, de fièvre de Malte, de grippe, de rougeole, de varicelle, d'érysipèle, de scarlatine, d'oreillons, etc.(3).

Dans tous ces cas, la polynévrite représente une complication exceptionnelle intéressante par sa symptomatologie toujours uniforme, mais qui, en elle-même, ne permet pas de présumer de l'infection causale. Elle semble due au passage dans le foie, par transit porto-cave, de toxines développées dans le tube digestif ou dans les muqueuses du tube digestif. L'intoxication intestinale acide est souvent à l'origine de ces manifestations, elle entraîne le blocage du système réticulo-endothélial et paralyse ainsi la lutte contre les microbes et leurs toxines. Directement ou indirectement, cette intoxication aboutit à la production d'une acidose généralisée de l'organisme.

Ces faits sont à rapprocher des observations cliniques de Marfan qui considère le rachitisme comme étant dû, le plus souvent, à une affection digestive, à une infection (syphilis, tuberculose ou autre) ou à une intoxication chronique (13); le déséquilibre minéral aurait, en définitive, des causes comparables à celles du déséquilibre organique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **P. Noël Bernard** : Sur l'étiologie et la prophylaxie du bérubéri, in « Les grandes épidémies tropicales », Paris, 1930, p. 29.
- (2) **J. Bertrand et R. Lecoq** : Le traitement simple et raisonné des troubles digestifs des jeunes enfants pendant l'été. « Journ. Praticiens », 1936, 50, p. 339.
- (3) **G. Boudin** : Les polynévrites infectieuses. « Concours méd. », 1936, 58, p. 631.
- (4) **L. Bréaudat et Lalung-Bonnaire** : Bérubéri. Mécanismes de l'action nocive du riz décortiqué et de l'action protectrice due à diverses substances. Mode de traitement qui en résulte. « Comm. faite au III^e Congrès de Médecine tropicale », Saigon, 1913.
- (5) **M. Domela** : Etude sur les régimes lactés restreints en diététique infantile. « Thèse Doct. Méd. », Paris, 1930.
- (6) **E. Janselme** : « Le bérubéri ». Encyclopédie des aides-mémoires Léauté, Paris, s. d.
- (7) **R. Lecoq** : Faut-il préférer l'ingestion de bacilles lactiques ou de lactose pour la production d'acide lactique intestinal? « La Clinique », 1935, 30, p. 284.
- (8) **R. Lecoq** : Le bérubéri, maladie par déséquilibre alimentaire. « Progrès méd. », 1935, 42, p. 1381.
- (9) **R. Lecoq** : Bacilles lactiques et déséquilibre alimentaire. « C. R. Soc. Biol. », 1935, 119, p. 276.
- (10) **R. Lecoq** : Colibacilles et déséquilibre alimentaire. « C. R. Soc. Biol. », 1937, 124, p. 1192.
- (11) **R. Lecoq et H. Villette** : Les bacilles lactiques envisagés comme source de vitamines B. « C. R. Soc. Biol. », 1935, 119, p. 274.
- (12) **A. B. Marfan** : « Traité de l'allaitement », 4^e éd., Paris, 1930.
- (13) **A. B. Marfan** : « Clinique des maladies de la première enfance. Le Rachitisme ». 2^e série. Paris, 1928, p. 210.
- (14) **E. Metchnikoff** : « Quelques remarques sur le lait aigri », Paris, s. d.
- (15) **J. C. Roux et R. Goiffon** : L'équilibre microbien intestinal, la régulation des germes de l'intestin ; la dysmicrobie digestive. « Presse méd. », 1935, 43, n^o 5, p. 81.
- (16) **C. C. Térife** : Sur l'étiologie et la prophylaxie du bérubéri. « Thèse Doct. Méd. », Paris, 1935.
- (17) **H. Villette** : Relation entre le développement des bacilles lactiques d'origines différentes, cultivés sur bouillon de touraillon et la quantité d'acide lactique produit. « C. R. Soc. Biol. », 1934, 116, p. 315.
- (18) **L. Willemin-Clog** : L'emploi des protéines végétales en diététique infantile. « Thèse Doct. Méd. », Paris, 1930.

CHAPITRE X

DÉSÉQUILIBRES NUTRITIFS

B. — Les dysmétabolies

Nous venons de voir, dans le chapitre précédent, qu'il est possible de produire, par fermentation digestive, un trouble nutritif aboutissant à la production d'un déséquilibre comparable, en ses manifestations, au déséquilibre alimentaire dû, comme nous l'avons vu, à un trouble des combustions organiques, comparable lui-même à l'avitaminose B.

Le plus souvent, l'intoxication acide et plus spécialement l'intoxication lactique semblent l'emporter.

Kinnersley et Peters, ont montré, au cours de l'avitaminose B, une exagération du taux de l'acide lactique dans tous les tissus (cerveau, muscles, foie, cœur) (5). Nitzescu et Gontzea ont constaté, d'autre part, une augmentation rapide de la lactacidémie (16). Kaufmann, Coska et Roche ont observé de leur côté, au cours de l'avitaminose B, l'élimination d'aldéhyde acétique et d'acide lactique par les urines (3). Duffau a, d'autre part, signalé l'accumulation d'acide lactique dans le muscle des sujets en expérience (2).

Avec Duffau, nous avons enfin montré la similitude de l'imprégnation lactique des muscles dans l'avitaminose B et dans le déséquilibre glucidique.

Ajoutons qu'à l'action de déséquilibre exercée par l'ingestion d'une solution de galactose, en vue d'apprécier le fonctionnement du parenchyme hépatique, Kayser et Masius ont récemment proposé de substituer l'épreuve de la lactacidémie provoquée (4).

Complétant ces données, nous nous sommes proposé de fournir la preuve que l'imprégnation lactique peut conduire à des manifestations polynévritiques (9), quel que soit le régime mis en œuvre (10), que les glucides, les protides ou les lipides y occupent une place prépondérante. Pour cela, nous avons utilisé les trois régimes ci-après, dont nous avons déjà eu l'occasion de parler dans les chapitres précédents. Le premier est caractérisé par la

prédominance des glucides (saccharose), le second par la prédominance des protides (peptone de muscle) et le troisième par la prédominance des lipides (huile d'olive). Voici d'ailleurs la composition centésimale de chacun d'eux :

	I	II	III
Caséine purifiée.. .. .	6	»	»
Fibrine purifiée.. .. .	5	»	»
Ovalbumine purifiée.. .. .	5	»	»
Peptone de muscle.. .. .	»	59	25
Saccharose.. .. .	66	»	»
Huile d'olive.. .. .	»	»	50
Saindoux.. .. .	»	18	»
Graisse de beurre.. .. .	4	8	4
Mélange salin d'Osborne et Mendel.. .. .	4	5	6
Agar-agar.. .. .	8	8	8
Papier filtre.. .. .	2	2	2
Paraffine.. .. .	»	»	5

Ces régimes, donnés par gavage, à raison de 20 gr. par jour, pour les deux premiers et de 15 gr. pour le dernier, se montrent, comme on sait, de valeur énergétique satisfaisante pour le pigeon ; mais ils doivent être complétés par un apport suffisant de levure de bière, donnée comme source de vitamines B. En l'absence de levure, les crises polynévritiques éclatent et la mort survient :

Avec le régime I.. .. .	du 15 ^e au 27 ^e jour
Avec le régime II.. .. .	du 50 ^e au 90 ^e jour
Avec le régime III.. .. .	du 20 ^e au 35 ^e jour

Avec une addition quotidienne de 1 gr. de levure de bière sèche pour les régimes I et II ou de 0 gr. 75 pour le régime III (correspondant à 5 p. 100 du régime), les accidents polynévritiques sont évités et les survies obtenues dépassent six mois. Des doses plus fortes de levure atteignant 10 et 20 p. 100 de la ration, donnent des résultats du même ordre.

Nous avons préparé comparativement trois régimes semblables aux précédents, mais dans lesquels 10 p. 100 d'acide lactique étaient substituées à 10 p. 100 de saccharose, de peptone de muscle ou d'huile d'olive. Quatre lots de pigeons reçurent chacun de ces nouveaux régimes : le premier sans levure et les trois autres avec des additions respectives de 5, 10 et 20 p. 100 de levure de bière desséchée.

Dans tous les cas, la présence d'acide lactique permit l'apparition plus ou moins rapide d'accidents polynévritiques, bientôt suivis de la mort des sujets en expérience, quel que soit le régime et malgré l'adjonction de vitamines B sous forme de levure de bière.

Voici d'ailleurs, exprimée en jours ou en mois, la durée des survies ainsi observées avec les régimes modifiés (à 10 p.100 d'acide lactique) :

	I	II	
Régime sans levure.. .. .	15-26 j.	17-30 j.	15-30 je.
Régime + 5 p. 100 de levure.. .. .	50-120 j.	25-70 j.	20-55 j.
Régime + 10 p. 100 de levure.. .. .	2-5 m.	40-100 j.	25-70 j.
Régime + 20 p. 100 de levure.. .. .	3-6 m.	3-5 m.	30-90 j.

L'introduction de 10 p. 100 d'acide lactique dans une ration suffit donc à empêcher l'utilisation par le pigeon de doses élevées de vitamines B. Les animaux meurent alors en crises polynévritiques comme dans l'avitaminose B (voir fig. 26).

La polynévrite aviaire, due à l'introduction d'acide lactique dans la ration du pigeon, est obtenue aussi bien en présence qu'en absence de glucides, et même si l'élément prédominant du régime est constitué de protides ou de lipides.

L'imprégnation lactique des tissus qui résulte de l'ingestion de tels régimes paraît être la cause des accidents polynévritiques observés.

* *
* *

Cependant, les perturbations du métabolisme glucidique ne sont pas toujours seules en cause dans la production des polynévrites. Nous avons vu, notamment, qu'il est possible de réaliser des déséquilibres organiques d'origine protidique et lipidique. Il nous a semblé, dans ces conditions, qu'il serait également intéressant d'étudier l'action des produits de la désintégration incomplète des protides, des nucléo-protéides et des lipides. Nos recherches ont porté sur l'urée, l'acide urique, l'acide oxalique et l'acétone.

L'urée, produit ultime de la désintégration normale des protides paraît intervenir dans la production de certaines polynévrites, ainsi que le notait Roumigières dans une thèse de médecine récente (18). Cette opinion reste cependant fortement controversée.

L'acide urique est un produit de la désintégration des nucléo-protéides. Alors que sa proportion atteint, dans le sérum sanguin de l'homme normal, 4 à 6 mgr., celle-ci s'élève à 8 et même à 10 cgr.

dans le sérum des goutteux. Sous l'influence des oxydants, l'acide urique donne de l'alloxane, puis de l'acide parabanique, de l'urée

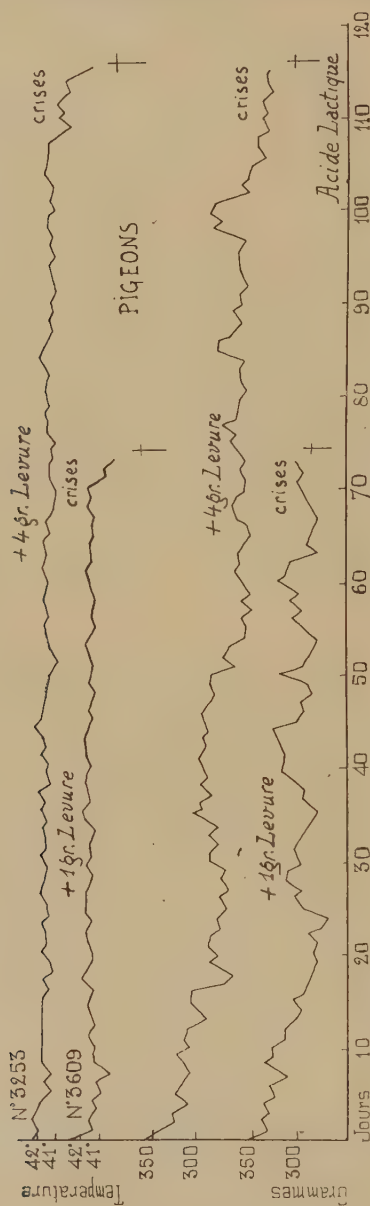


Fig. 26. — L'addition d'acide lactique, produit intermédiaire de la désintégration glucidique, à une ration, normalement équilibrée, entraîne, chez le pigeon, l'apparition de crises polynévritiques, malgré la présence de larges doses de levure de bière.

et de l'acide oxalique. Il existe d'ailleurs, comme l'a montré Loeper, conjointement à la « goutte urique », une « goutte oxa-

lique », laquelle est caractérisée par une augmentation du taux de l'oxalémie, passant de 0 à 10, 20 et même 50 egr. (13).

L'acide oxalique peut, par ailleurs, provenir de la dégradation des graisses et de la fermentation intestinale de certains glucides.

L'acétone est le représentant le plus typique des trois corps cétoniques : acétone, acide acétylacétique et acide β -hydroxybutyrique, qui se forment dans l'organisme aux dépens des matières grasses. Du point de vue physiologique, on n'est pas d'accord sur le rôle que jouent ces substances dans les accidents du coma diabétique, l'expérience ayant montré que leur toxicité est à peu près nulle. Klemperer et d'autres auteurs se rattachent, dans ce cas, à l'idée d'une substance encore inconnue qui serait le véritable élément toxique des cétozes (6).

En vue d'apprécier la sensibilité du pigeon, nous avons ajouté à des régimes complets des doses progressives de 5, 10 et 20 p. 100 d'urée, de 2, 5 et 10 p. 100 d'acide urique et d'acide oxalique et de 1, 2 et 4 p. 100 d'acétone.

Les proportions de 5 et 10 p. 100 d'acide oxalique entraînent très rapidement la mort des sujets. Les proportions de 2 et 5 p. 100 d'acide urique, de 5 et 10 p. 100 d'urée donnèrent, par contre, des résultats inconstants. Les diverses proportions d'acétone fournirent en confirmation avec l'hypothèse de Klemperer, des résultats très régulièrement nuls. Nous avons donc abandonné cette dernière substance.

Par ailleurs, trois régimes furent constitués renfermant 20 p. 100 d'urée, 10 p. 100 d'acide urique et 2 p. 100 d'acide oxalique en remplacement d'une égale quantité de saccharose dans le régime à 66 p. 100 que nous avons l'habitude d'employer (11 et 12). Voici d'ailleurs la composition de ces régimes :

	Urée 20 p. 100	Acide urique 10 p. 100	Acide oxalique 2 p. 100
Caséine purifiée.. .. .	6	6	6
Fibrine purifiée.. .. .	5	5	5
Ovalbumine purifiée.. .. .	5	5	5
Acide urique.. .. .	»	10	»
Acide oxalique.. .. .	»	»	2
Urée.. .. .	20	»	»
Saccharose.. .. .	46	56	64
Graisse de beurre.. .. .	4	4	4
Mélange salin d'Osborne et Mendel.. .. .	4	4	4
Agar-agar.. .. .	8	8	8
Papier filtre.. .. .	2	2	2

Chacun de ces régimes fut donné, comme d'habitude, à des

lots de 4 pigeons adultes, de 350 gr. environ, par gavage et à la dose de 20 gr. par jour, additionnés ou non de quantités de levure s'échelonnant de 0 gr. 50 à 4 gr.

En l'absence de levure, on voit apparaître comme d'ordinaire,

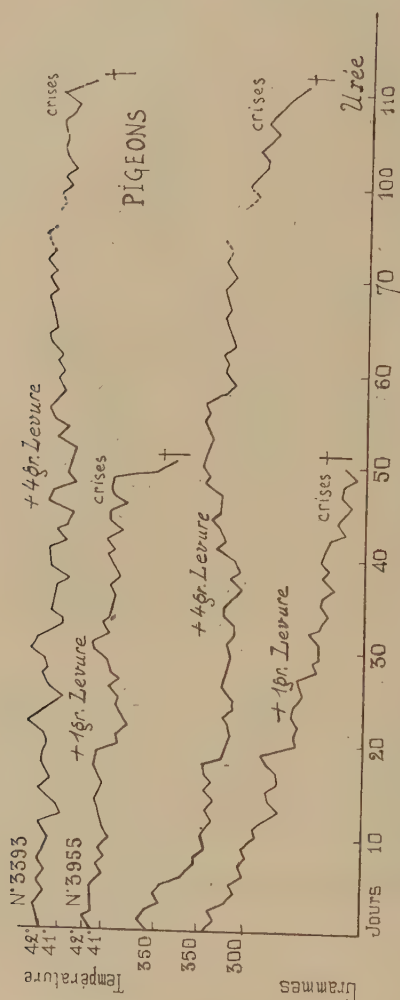


Fig. 27. — L'addition d'urée, produit ultime de la désintégration protidique, à une ration normalement équilibrée, entraîne, chez le pigeon, l'apparition de crises polynévritiques, malgré la présence de larges doses de levure de bière.

chez l'animal, des crises polynévritiques caractéristiques de l'avitaminose B totale, lesquelles sont rapidement suivies de la mort des sujets.

Chez les pigeons au régime avec urée, quelle que soit la quantité de levure ajoutée, nous avons observé des cas de mort brusque.

Ces sujets ayant pu présenter une atteinte rénale antérieure, ont été éliminés et remplacés. Les autres, de beaucoup les plus nombreux, qu'il y eut ou non addition de levure, ont présenté, dans un délai plus ou moins rapproché, des crises polynévritiques évoluant rapidement vers le coma et la mort (voir fig. 27).

Comme différents auteurs ont suggéré que la plupart des polynévrites observées en clinique chez les urémiques doivent être attribuées à la présence concomitante dans le sang de produits toxiques et que les polypeptides sont les plus fréquemment incriminés, nous avons cherché occasionnellement la proportion d'urée et de polypeptides chez le pigeon normal soumis au régime varié et chez le pigeon maintenu pendant quarante jours au régime avec urée, additionné quotidiennement de 2 gr. de levure par jour. Les résultats trouvés furent les suivants :

	Urée en gr. p. 100 Méthode d'Yvon.	Polypeptides en gr. de tyrosine p. 100. Méthode de Goifon et Spaey.
Pigeon au régime varié.. .. .	0,086	0,030
— — — urée + levure.. .. .	1,430	0,047

Ces résultats, montrant l'augmentation notable de l'urémie et peu de modifications dans la polypeptidémie, sont en faveur d'une action propre de l'urée. Il est vraisemblable que cette action s'exerce indirectement et intervient en perturbant le métabolisme des glycoprotéides et la régulation de la glycémie. Nous avons, d'ailleurs eu l'occasion de constater, avec Lamare, Larget et Darnis (8), la relation étroite qui unit parfois l'urée et le glucose sanguin.

Chez les pigeons aux régimes avec acide urique et acide oxalique surviennent également des manifestations polynévritiques malgré l'addition de levure, dans tous les cas, avec exception cependant pour l'addition de 4 gr. de levure au régime avec acide urique. En présence d'une forte dose de vitamines B, l'acide urique, produit normal du métabolisme azoté du pigeon, se trouve mieux toléré que l'acide oxalique (voir fig. 28 et 29).

Quoiqu'il en soit, on note avec ces régimes de grandes différences dans la durée des survies, les plus longues s'accompagnent habituellement d'accidents récidivants ou de troubles chroniques,

caractérisés par une raideur plus ou moins accentuée des articulations entraînant une difficulté de la marche que nous attri-

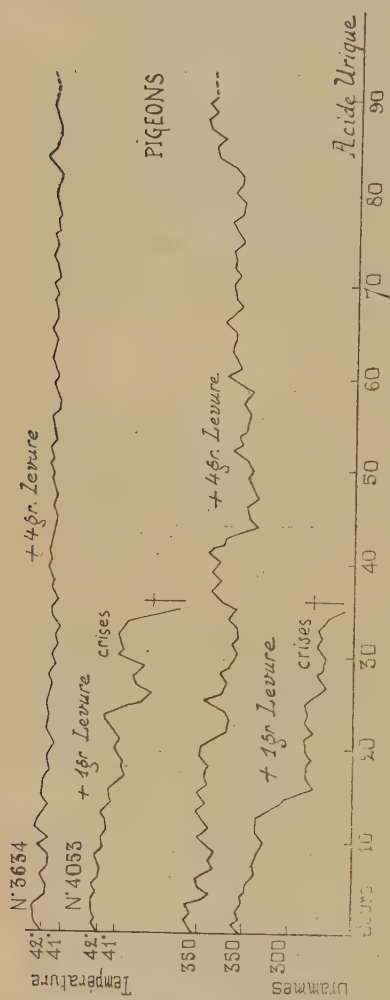


Fig. 28

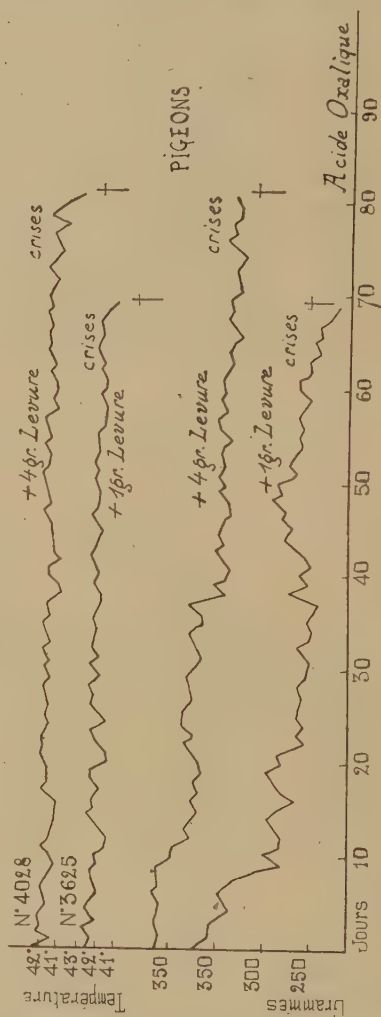


Fig. 29

Fig. 28. — L'addition d'acide urique, produit intermédiaire de la dégradation des nucléo-protéides, à une ration normalement équilibrée, entraîne, chez le pigeon, l'apparition de crises polynévritiques, malgré la présence de larges doses de levure de bière.

Fig. 29. — L'addition d'acide oxalique, produit de la fermentation intestinale et de la désintégration incomplète des protéides et des lipides dans l'organisme, à une ration normalement équilibrée, entraîne, chez le pigeon, l'apparition de crises polynévritiques, malgré la présence de larges doses de levure de bière.

buons à une sorte de « goutte » urique ou oxalique expérimentale.

Nous donnons ci-après, en jours ou en mois, la durée des survies observées au cours des expériences précédentes :

	Urée 20 p. 100	Acide urique 10 p. 100	Acide oxalique 2 p. 100
Régime sans levure.. .. .	15-20 j.	15-27 j.	15-27 j.
Avec 0 gr. 50 de levure.. .. .	20-50 j.	20 j.-3 m.	1- 3 m.
Avec 1 gr. de levure.. .. .	30-70 j.	1-5 m.	2- 4 m.
Avec 2 gr. de levure.. .. .	45-90 j.	2-6 m.	2- 6 m.
Avec 4 gr. de levure.. .. .	3-6 m.	plus de 6 m.	2- 6 m.

L'élévation de la durée des survies, en proportion avec la quantité de levure ajoutée, se montre en faveur d'un trouble nutritif comparable au déséquilibre alimentaire. Ce déséquilibre expérimental correspond assez exactement à celui qui s'observe, en clinique, dans certaines maladies ou diathèses, comportant une accumulation dans le sang ou les tissus des produits de la désintégration organique.

*
* *

Les produits de la désintégration incomplète du métabolisme glucidique, protidique et lipidique peuvent, comme nous venons de le voir, causer des déséquilibres nutritifs analogues aux déséquilibres alimentaires ; ceci n'est pas pour nous surprendre, puisque nous avons été conduit à ramener ceux-ci à des troubles de la combustion organique des aliments. Il est vraisemblable que, dans tous les cas, on se trouve en présence d'une défaillance du foie devant la tâche excessive qui lui incombe, celle-ci résultant soit de l'ingestion directe de produits intermédiaires du métabolisme, soit de l'accumulation dans les tissus de tels produits (par manque de destruction), soit encore d'une production endogène de produits analogues par dysfonctionnement endocrinien.

Nous avons eu l'occasion de signaler une défaillance du même ordre quand le foie se trouve en présence de larges proportions de produits protidiques ou lipidiques trop rapidement assimilés, spécialement après ingestion de peptone de viande ou de produits de la saponification des corps gras. Une trop rapide assimilation intestinale devient alors une cause de déséquilibre alimentaire qui aboutit à la production de crises de polynévrite chez le pigeon.

L'ingestion d'extraits très nutritifs, dépourvus de substances encombrantes ou de lest devrait normalement aboutir à de manifestations du même ordre. A vrai dire, ainsi que nous l'avions constaté avec M^{me} Randoïn (17), l'ingestion d'extrait de malt

pur ne permet que des survies assez courtes de trente-cinq jours environ, mais au lieu d'accidents polynévritiques avec paralysies des pattes et crises cérébelleuses caractéristiques, nous n'avons observé qu'une faiblesse des pattes obligeant l'animal à se coucher ou à ne se tenir que sur une seule patte.

Une expérience récente nous conduit à penser, cependant, que la paralysie des pattes (en extension) des crises polynévritiques ne doit pas être opposée à la crampe ou faiblesse des pattes, observée avec les régimes pauvres en substances encombrantes,



Fig. 30. — La faiblesse des pattes qui a été observée chez le pigeon recevant une nourriture trop concentrée privée de cellulose (extrait de malt par exemple) est une manifestation de déséquilibre alimentaire. Nous avons pu, en effet, reproduire ce syndrome, au moyen d'un régime renfermant une proportion normale de substances de lest, mais dans lequel les matières grasses étaient représentées par 22 p. 100 d'acides gras de point de fusion élevé.

dites de lest. En effet, nous avons obtenu chez des pigeons soumis à un régime comportant à la fois du saccharose et des acides gras solides (fusibles à 55-56°), complété par addition quotidienne de levure de bière, des accidents de déséquilibre alimentaire très comparables (voir fig. 30).

Tout porte à croire que les paralysies des poules, que l'on baptise du nom de syndrome de Marek (15) et qui sont considérées comme distinctes des avitaminoses, doivent être ramenées, dans ces conditions, à des manifestations de déséquilibre alimentaire.

Si la peptone de fibrine se comporte différemment de la peptone de muscle et ne produit aucun déséquilibre alimentaire dans les mêmes conditions c'est, ainsi que nous l'avons noté avec Courtois et Garnier, que ses constituants peuvent être directement stockés dans le foie et utilisés par l'organisme sans désintégration préalable.

Une cause différente de déséquilibre nutritif nous paraît être le traumatisme chirurgical que nous avons étudié avec Larget, Lamare et Meunier (8); la section de la peau, des veines, des artères, des lymphatiques et toutes les attritions tissulaires aboutit à l'apparition brusque dans l'organisme, de substances azotées, de glucides et de lipides plus ou moins désintégrés mais qui ne peuvent emprunter ni le tractus digestif, ni le tractus hépatique porto-cave. Il y a production d'acide lactique, de polypeptides, d'acides gras, de corps cétoniques, qui devraient être détruits pour être éliminés. Mais la glande hépatique, déjà surmenée, ne peut suffire à la tâche et l'acidose post-opératoire s'installe. En accord avec les recherches de Loeper (14), celle-ci nous a paru conditionner la toxicité des polypeptides.

Les interventions obstétricales dans lesquelles le traumatisme est des plus violents, n'entraînent, ainsi que nous l'avons constaté avec Courtois, contrairement avec les interventions chirurgicales habituelles, que des manifestations bénignes de fatigue générale. Il est vraisemblable que le placenta et la caduque jouent un rôle et favorisent la production d'enzymes, agissant comme moyen de défense de l'organisme et facilitant la désintégration des produits résultant de l'infiltration ou du traumatisme (1).

Le rôle joué par le foie dans le déséquilibre alimentaire et nutritif ou traumatique apparaît comme on le voit, considérable. On conçoit, dans ces conditions, que les causes d'altération hépatique peuvent à leur tour, devenir des causes de perturbation métabolique, entraînant des déséquilibres nutritifs analogues aux déséquilibres alimentaires. C'est à ces manifestations qu'il convient de rattacher la polynévrite alcoolique, dans laquelle Villaret, Justin-Besançon et Pierre-Klotz ont très justement souligné le rôle des lésions de gastrite atrophique et d'hépatite dégénérative et la nature dysmétabolique (19).

Le rôle des vitamines B dans ces différents déséquilibres est des plus importants. Il suffit, en effet, le plus souvent, de renforcer la quantité de vitamines B présenté dans la ration ou d'injecter

complémentairement une solution de vitamines B₁ pour constater des améliorations considérables. Pendant cette phase, on assiste à une usure des réserves hépatiques, parallèlement à une atteinte fonctionnelle des glandes endocrines. La thyroïde réagit, notamment, en augmentant le métabolisme de base, exagérant le gaspillage des réserves et le taux de vitamines B nécessaire. La disparition du glycogène est plus spécialement préjudiciable. L'acidose s'installe et s'accroît par la cachexie. Les produits de désintégration incomplète s'accumulent, lèsent les nerfs et plus spécialement le système nerveux vago-sympathique, grand régulateur du système réticulo-endothélial. La barrière de défense succombe, laissant le champ libre aux infections, qui peuvent elle-mêmes aggraver le syndrome.

Plus ou moins rapidement, des lésions organiques s'installent et rendent les manifestations du déséquilibre « irréversibles », pour employer l'heureuse expression de Mouriquand. Cette phase d'incurabilité peut, en certains cas, se manifester d'emblée, vraisemblablement quand l'accumulation des produits du métabolisme intermédiaire est très rapide. Il en est ainsi, particulièrement, dans le déséquilibre glucidique aigu dû au galactose observé chez le pigeon. Dans ce cas, des injections de 10.000 unités-pigeon de vitamine B₁, pratiquées quotidiennement et dès le premier jour de l'ingestion du régime, sont apparues totalement inopérantes. Il est vrai que l'irréversibilité cède ici à la suppression du régime. Dans la plupart des cas, l'irréversibilité n'est intervenue que lentement, elle s'accompagne alors de lésions organiques définitives et ne peut plus être améliorée, même par retour à une nourriture normalement équilibrée.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) J. Courtois et R. Lecoq : Modifications humorales et cliniques, après interventions chirurgicales abdominales chez les femmes gestantes et accouchées. « Progrès méd. », 1937, 44, p. 406.
- (2) R. Duffau : Avitaminoses et métabolisme glucidique musculaire. « Thèse Doct. Pharm. », Paris, 1937
- (3) Kauffman, Cosla et Roche : Sur l'élimination d'acide lactique et d'aldéhyde acétique dans la dyscarbonie du diabète et la carence en vitamines A, B, C. « C. R. Soc. Biol. », 1927, 97, p. 807.
- (4) F. Kayser et N. Masius : La lactacidémie chez les sujets atteints d'affections hépatiques; valeur de base; variations provoquées. « C. R. Soc. Biol. », 1935, 118, p. 207.
- (5) H.W. Kinnorsley et R. A. Peters : Observations upon carbohydrate metabolism in birds. I. The relation between the lactic acid content of the brain and the symptoms of opisthotonos in rice-fed pigeons. « Biochem. Journ. », 1929, 23, p. 1126.
- (6) Klemperer, cité par J. Guiart et L. Grimbert : « Précis de diagnostic chimique, microscopique et parasitologique », Paris, 1912, p. 935.
- (7) J. P. Lamare, M. Larget, F. Darnis et R. Lecoq : Modifications de la glycémie provoquées par diverses interventions chirurgicales. « Bull. Soc. Chim. biol. », 1933, 15, p. 1124.

- (8) **M. Larget, J. P. Lamare, A. Meunier et R. Lecoq** : Etude des variations humérales post-opératoires. « C. R. Soc. Biol. », 1937, **124**, p. 232.
- (9) **R. Lecoq** : L'imprégnation lactique des tissus est-elle la véritable cause de la polynévrite aviaire? « C. R. Soc. Biol. », 1935, **120**, p. 958.
- (10) **R. Lecoq** : Production de polynévrite aviaire au moyen de régimes riches en glucides, en protides ou en lipides, comportant de fortes doses de vitamines B, par simple addition d'acide lactique. « C. R. Ac. Sc. », 1936, **202**, p. 1304.
- (11) **R. Lecoq** : Production de polynévrite expérimentale, chez le pigeon, par simple adjonction d'urée à la ration. « C. R. Soc. Biol. », 1936, **128**, p. 592.
- (12) **R. Lecoq** : Production d'un déséquilibre alimentaire par introduction d'acide urique ou d'acide oxalique dans la ration du pigeon. « C. R. Ac. Sc. », 1936, **203**, p. 617.
- (13) **M. Lœper** : « Thérapeutique médicale. III. Foie, glandes endocrines et nutrition », Paris, 1931, p. 137.
- (14) **M. Lœper, M. Perrault et A. Lesure** : Syndromes histaminiques d'origine intestinale « Bull. Ac. Méd. », 1934, **112**, p. 624.
- (15) **Marek**, cité par **H. Droguet** : Le syndrome paralysie des poules en France. « Thèse Doct. Vét », Paris, 1933.
- (16) **I. I. Nitzescu et I. Gontzea** : Lactacidémie chez les poules et avitaminose B. « C. R. Soc. Biol. », 1936, **121**, p. 562.
- (17) **L. Randoïn et R. Lecoq** : Sur l'usage rationnel, en diététique, de quelques matières sucrées. « Bull. Soc. Thérap. », 1927, **32**, p. 293.
- (18) **H. Roumiguères** : Les polynévrites urémiques. « Thèse Doct. Méd. », Toulouse, 1936.
- (19) **M. Villaret, L. Justin-Besançon et H. Pierre-Klotz** : Le problème pathogénique de la polynévrite alcoolique. « Bull. Mém. Soc. méd. Hop. », 1936, **52**, p. 1162.
-

CHAPITRE XI

DÉSÉQUILIBRES NUTRITIFS

C. — Les dysendocrinies

Récemment, Pierre-Klotz a fort bien souligné la part des dysendocrinies thyro-ovariennes dans l'apparition des polynévrites alcooliques (10). Cependant, les troubles endocriniens purs peuvent eux-mêmes se montrer générateurs de troubles nutritifs importants, par exagération du taux des produits du métabolisme intermédiaire et par acidification générale de l'organisme. Nous n'avons pas l'intention de les étudier tous ici en détail ; nous nous contenterons seulement de fournir — à titre d'exemple — quelques précisions sur les dysendocrinies gravidiques et obstétricales, particulièrement complexes, dont nous avons poursuivi l'étude, ces dernières années, avec notre collaborateur et ami, le docteur Jacques Courtois.

*
* *

Les modifications qui différencient le *terrain gravidique* du *terrain normal* (4) sont dues habituellement à des causes diverses, parmi lesquelles la fatigue de la femme (travaux pénibles, manque de sommeil), le mauvais moral (pessimisme, psychasthénie), les convalescences d'affections ou d'infections plus ou moins graves, le traumatisme, jouent un rôle. Sont à retenir également, les tares personnelles ou héréditaires, les antécédents d'infections *post-partum* ou *post-abortionum*. Mais ce ne sont d'ordinaire que des *causes annexes*.

Les troubles endocriniens en rapport avec le déséquilibre neuro-végétatif interviennent plus spécialement comme modificateurs du terrain gravidique.

Les villosités chorales, dès la nidation, déversent des quantités massives de prolans dont la teneur dans le sang sera d'autant plus modifiée que la perméabilité des reins sera fonctionnellement ou anatomiquement plus touchée (néphrites, toxémies). Les

prolans entraînent des troubles du métabolisme hydrique qui se traduisent par de l'hydrémie, une tendance marquée aux œdèmes, bref tous les phénomènes d'imbibition gravidique des tissus. Par ailleurs, les prolans exagèrent l'activité cellulaire générale (d'où résulte une tendance à la rapidité d'accroissement des néoformations et des infections pendant la gestation).

Parallèlement, sous l'influence de ces hormones et en rapport avec l'hyperactivité cellulaire qu'elles déclenchent, plus spécialement au niveau du système réticulo-endothélial et de la rate, le taux de certains corps de la série aromatique se met à croître dans l'organisme, à savoir : les acides biliaires et la folliculine. Il peut se faire que le cholestérol intervienne lui-même, soit directement, comme dans les toxémies, soit en servant de point de départ à la formation de lutéine dans le corps jaune et des substances sécrétées par la cortico-surrénale, cas le plus fréquent.

L'excès de folliculine, la tendance générale à la congestion des tissus fœtaux et maternels, conduisent parallèlement à une exagération du métabolisme de base, à une diminution du quotient respiratoire (oxydations incomplètes) et, partant, à l'élévation du taux des acides organiques (acide pyruvique, acide lactique, acide malique, acide urique, acides gras de fermentation), l'*imprégnation acide des tissus* entraînant une diminution de la réserve alcaline du sang.

Cette tendance acidosique s'observe déjà chez la femme non enceinte et même chez la jeune fille où elle paraît en relation avec ses fonctions endocriniennes (focullinémie, aménorrhée polyhormonale de Zondek). Les modifications du terrain gravidique exagèrent encore ces perturbations. C'est ce que montrent les déterminations de réserve alcaline que nous avons faites comparativement sur six jeunes hommes, six jeunes filles et six femmes gravides en bonne santé :

Réserve alcaline de sujets en bonne santé

Hommes	Jeunes filles	Femmes gravides
50,9	51,1	34,5
68,2	41,4	34,7
50,4	59,7	34,7
51,9	38,5	36,6
57,3	38,1	42,3
62,9	52,8	39,5
Moyennes : 56,9	46,9	37,0

Par ailleurs, nous savons que, pendant la grossesse, même normale, l'insuffisance cortico-surrénale est quasi constante et qu'ainsi l'hyperfolliculinémie n'est plus compensée par le fonctionnement normal de cet organe.

Sous la dépendance de l'hypophyse, s'observent des troubles fréquents de la glyco-régulation qui se traduisent par une augmentation de la tolérance du sujet à l'insuline et par l'exagération de la courbe d'hyperglycémie provoquée (état prédiabétique ou paradiabétique) avec élévation parfois du taux de corps cétoniques sanguins (avec élimination urinaire accrue de ces substances).

Il importe de ne pas confondre (comme on le fait trop souvent dans le diabète) *acidose* et *cétose*; l'une entraîne la chute dans le sang des substances-tampons : bicarbonates, phosphates, protéines, si utiles dans la défense de l'organisme, alors que l'autre se traduit par l'accumulation de produits, tels que l'acétone, l'acide acétyl-acétique et l'acide β -hydroxybutyrique.

La dissociation de l'acidose et de la cétose apparaît dans les déterminations suivantes, faites avec Courtois et Longuet, chez une série de femmes enceintes où, systématiquement et parallèlement ont été recherchés : la réserve alcaline, le bloc acétone (acétone + acide acétyl-acétique) et l'acide β -hydroxybutyrique (7). Nous avons volontairement éliminé de ce groupe toutes personnes présentant de la glycosurie.

		Bloc acétone en mgr. p. 100	Acide β -hydroxybutyrique en mgr. p. 100	Réserve alcaline en cmc. p. 100
Mmes	Moi.. .. .	13,00	56,00	44,7
	Rest. .. .	4,09	13,75	69,0
	Ver. .. .	6,65	20,00	28,2
	Th. .. .	4,61	13,90	48,6
	Al. .. .	3,12	10,37	16,1
	Ba. .. .	1,89	10,00	18,1
	Lo. .. .	2,76	53,05	38,5
	Re. .. .	4,35	14,80	37,8
	Iz. .. .	4,09	12,25	20,8
	Lu. .. .	6,35	19,80	28,2
	Il. .. .	8,80	22,00	42,9

Les dysthyroïdies ne sont pas rares et se montrent particulièrement accentuées pendant l'éclampsisme. Elles entraînent habituellement une exagération du métabolisme basal, un abaissement du taux des albumines totales du sang et plus particulièrement de la sérum-albumine, tandis que la globuline et le fibrinogène aug-

mentent, ce qui semble (avec l'acidose) une des causes de la diminution du temps de coagulation, mécanisme de défense du système réticulo-endothélial, favorisant, quand il s'exagère, les thromboses et les œdèmes.

Tandis que le temps de saignement reste sensiblement le même, le temps de coagulation est nettement raccourci. C'est ce qu'on montre douze déterminations se rapportant à des femmes enceintes et douze déterminations se rapportant à des personnes non enceintes que nous extrayons de nos cahiers de laboratoire sans choix aucun, les chiffres donnés ayant été pris à la suite :

Personnes enceintes (Avant l'accouchement)			Personnes non enceintes (Prises sans sélection)		
Noms	Temps de saignement en minutes	Temps de coagulation en minutes	Noms	Temps de saignement en minutes	Temps de coagulation en minutes
Hu.	3	5	Al.	3	7
Men.	1	4	Cor.	3 1/2	8
Aug.	2	3 1/2	Lan.	3	8
Mil.	2	4	Jul.	3	8
Dub.	1 1/2	6	Fan.	2	7
Lac.	3	9	Mal.	1 1/2	11
Lau.	5	7	Moh.	3	10
Cr.	2	4	Car.	1	16
Gu.	3 1/2	2	Bo.	1	23
Due.	2	5 1/2	Jo.	2 1/2	12
Ogé.	1	3 1/2	Sad.	1 1/2	13
Ch.	1	5	Ol.	2 1/2	7
Moyenne.	2 1/4	5	Moyenne.	2 1/4	11

Se rattachant à cet ensemble, il convient de noter une fréquente insuffisance hépatique, laquelle peut rester latente très longtemps, car le foie est un organe résistant, mais cède brutalement et totalement dès que les réserves sont épuisées (spécialement chez les sujets à antécédents personnels ou héréditaires et dans les toxémies). Parallèlement, des troubles spléniques et médullaires entraînent des modifications du taux des plaquettes de la formule sanguine ou encore des anémies graves (Brindeau et Théodoridès) (1). Le système réticulo-endothélial est soumis à une rude épreuve.

Un trouble du fonctionnement pancréatique, associé à une hypersécrétion anté-hypophysaire, peut également se trouver à l'origine d'un syndrome d'obésité gravidique. Enfin, une hyposécrétion insulinique complète, en certains cas, la tendance à l'hyperglycémie qu'entraîne l'hyperactivité post-hypophysaire signalée plus haut.

* * *

Les toxémies (5) constituent des aggravations ou des déviations du terrain gravidique relevant d'une anomalie de structure histologique ou correspondant à un trouble fonctionnel des villosités choriales, dont l'agressivité se trouve exaltée, tandis que les cellules déciduales voient leur défense s'amoindrir. Il y a défaillance du système réticulo-endothélial et tendance aux spasmes artériolaires généralisés. On note, dans le sang, des perturbations caractéristiques, notamment une hyper- ou une hypochlorémie portant sur le sang total ou sur un seul des éléments plasma ou globules, ce qui aboutit le plus souvent à une *exagération du rapport chloré érythro-plasmatique G/P*.

Nous ne retiendrons à titre d'exemple que deux types de *toxémies* caractéristiques : la toxémie émetisante et l'éclampsie.

La *toxémie émetisante* est un syndrome de dénutrition, d'hypotension et d'hypochlorémie, avec acido-cétose. Elle est plus spéciale à la première moitié de la grossesse et semble relever d'une sorte d'inanition provoquée par les vomissements et aggravée par le développement normal de l'œuf ou du fœtus.

Cette toxémie se développe sur un terrain névropathique, où le surmenage infundibulo-tubérien-hyposaire joue un rôle, le ptyalisme en est une preuve. La déshydratation, la perte de poids, l'oligurie sont rapides. Le chlore du sang total est faible, mais la chute de la chlorémie est plus marquée dans le plasma que dans les globules où elle reste sensiblement normale, ce qui tend à élever le rapport chloré. L'acide lactique, l'acide β -hydroxybutyrique, l'acétone et l'acide acétyl-acétique augmentent dans le sang en même temps que la réserve alcaline s'abaisse. Les polypeptides, les acides aminés et les sels ammoniacaux augmentent également. Parallèlement, dans l'urine, le coefficient de Maillard s'élève.

L'*éclampsie* ou *toxémie convulsivante et hémorragique* est, à l'opposé de la précédente, un syndrome de pléthore, d'hypertension et d'hyperchlorémie avec acidose, qui s'observe plus spécialement au cours de la seconde moitié de la grossesse et paraît occasionné par un excès d'apport alimentaire (spécialement de masses liquides, de sel, de protides et de lipides), du fait que le fœtus se développe mal (fœtus araignées) par suite de lésions placentaires. Le territoire de la veine porte est encombré de

produits toxiques dus à un excès de protides générateurs de polypeptides et d'acides aminés et peut-être aussi à une carence de certains d'entre eux (?).

Le foie ne transforme plus les polypeptides et ne stocke plus les acides aminés, le rein élimine mal ces éléments azotés et le placenta, truffé d'infarctus, n'en absorbe que peu. Il y a accumulation de produits toxiques et convulsivants du métabolisme intermédiaire dans le sang, en même temps qu'exagération du taux d'ammoniaque et d'acide urique. On note de l'hyperchlorémie, le chlore globulaire augmentant plus que le chlore plasmatique, exagérant ainsi le rapport chloré. Au moment de l'apparition des œdèmes, on observe une chute du chlore globulaire, entraînant une chute du rapport, celui-ci descendant nettement au-dessous de la moyenne, tandis que le chlore plasmatique reste élevé. Les albumines du sang diminuent, en même temps qu'augmentent le fibrinogène et les globulines, d'où tendance aux thromboses. La lipémie peut tripler (acides gras, cholestérol) ; le taux de cholestérol peut s'élever jusqu'à 5 gr. et plus par litre. La glycémie souvent forte, tombe brusquement avant la crise, pour s'élever après. Parallèlement, l'acide lactique s'accumule dans le sang en même temps qu'une cétonémie momentanée peut apparaître. La réserve alcaline est très basse.

Le temps de coagulation sanguine se trouve considérablement raccourci en même temps qu'il y a altération des endothéliums vasculaires. Les artérioles se spasmant, les capillaires se dilatent et peuvent éclater (Bar, Brindeau), ce qui aboutit à une tendance généralisée chez la mère et chez le fœtus aux thromboses et aux hémorragies viscérales multiples.

* * *

Ce que nous avons appelé, avec Jacques Courtois, la *maladie obstétricale*, par analogie avec la maladie post-opératoire, est constitué par l'ensemble des troubles humoraux et cliniques qui peuvent apparaître avec le travail de l'accouchement et se terminer avec le retour des couches (6).

Ces troubles se réalisent chez les femmes ayant épuisé leurs réserves, sur un terrain déjà anormalement favorable aux complications (terrain gravidique aggravé ou non par la toxémie gravi-

dique) ; les villosités choriales déversent alors dans la circulation des quantités massives d'hormones qui excitent le système réticulo-endothélial et en particulier les cellules déciduales (caduque utérine) et les glandes myométriales de Keiffer. Ils sont déclenchés par la défaillance nerveuse (traumatisme, fatigue, douleur), les hémorragies (mécaniques ou toxiques), les intoxications (anesthésie, thérapeutiques intempestives, transfusions sanguines) et les infections (infections amniotiques ou générales : grippe, tuberculose notamment).

C'est particulièrement sur le système réticulo-endothélial que portent les troubles de la maladie obstétricale. La perméabilité des endothéliums est très fréquemment atteinte. Il peut y avoir exagération de la perméabilité aux liquides (œdème, hydrémie, déshydrémie, déshydratation), aux colloïdes (albuminurie, hémoglobinurie, variations du rapport sérine-globuline), aux éléments figurés (diapédèse, hémorragies, hématomes, apoplexie, infarctus, hémogénie, purpura, etc.). Inversement, il peut y avoir diminution de la perméabilité avec spasme vasculaire (prédominance de l'action des nerfs vago-sympathiques), hyperviscosité sanguine, hyperleucocytose locale, hypercoagulabilité, stase sanguine, thrombose.

On note, parallèlement, de nombreuses perturbations du métabolisme se traduisant notamment par la lipopexie, la lipodièrese, la cholestérogénèse (xanthome, xanthélasma, masque de grossesse), la phosphatidogénèse, etc..., ce qui entraîne une monocytose circulante concomitante ; en outre, une certaine autolyse des protéines et des nucléo-protéides, amenant la production d'urée, d'acide urique, de xanthine, de créatine, etc., enfin des troubles de la glyco-régulation et du métabolisme soufré.

La désintégration et le remaniement utérins, la réfection de la paroi abdominale et du péritoine, l'élaboration de la sécrétion lactée sont cause de modifications humorales importantes, aggravant celles que nous venons de signaler. Parallèlement, le départ du placenta entraîne une disparition des prolans, une forte diminution de la folliculine, de la sécrétion post-hypophysaire et adrénalinique, un abaissement des hormones thyroïdienne et cortico-surrénale et de l'insuline (spécialement chez les diabétiques et les toxémiques), de l'insuffisance fonctionnelle hépatique, une perturbation des parathyroïdes et du thymus.

Ces modifications hormonales inversent le réglage vago-sym-

pathique. En effet, le système nerveux vago-sympathique peut produire des effets opposés selon la teneur des tissus en hormones : l'existence de deux systèmes nerveux antagonistes distincts et de morphologie particulière n'est plus admise (Gaétan Jayle).

Les formes de la maladie obstétricale seront déterminées par une tendance aux localisations sur les tissus ou les organes antérieurement atteints. Elles seront à prédominance nerveuse, circulatoire ou généralisée.

La présence des déchets organiques : acide lactique, polypeptides, urée, acides urique et oxalique, toxines, etc., dans le sang et les tissus semble jouer un rôle important dans l'apparition des accidents.

A ce point de vue, les troubles dysmétaboliques observés, tant au cours de la grossesse que de l'accouchement, méritent d'être rapprochés des troubles dysmétaboliques des déséquilibres alimentaires.

* * *

A la faveur de l'« imbibition gravidique », aggravée si fréquemment par l'imprégnation acide des tissus, due soit à une avitaminose vraie, soit à un déséquilibre alimentaire, les infections colibacillaires se développeront aisément chez les femmes enceintes. Deux sources de facteurs endogènes et exogènes infectieux pourront entrer en ligne de compte (2).

Des doses massives de colibacilles pathogènes de sources exogènes seront apportées, en particulier, par certaines eaux distribuées par les municipalités insouciantes, de la glace industrielle préparée avec des eaux polluées, du lait insuffisamment bouilli, des légumes provenant des champs d'épandage, des fruits rafraîchis par immersion dans l'eau douteuse d'un abreuvoir avant l'expédition aux halles, etc.

La contagiosité colibacillaire d'individu à individu ne serait pas négligeable : avec Courtois, nous avons rapporté des faits qui montrent la possibilité d'une transmission de l'infection, par exemple : de la mère à l'enfant, de la femme au mari.

Les troubles mécaniques, causes endogènes, pourront être également à l'origine d'infections colibacillaires, en particulier dans la stase stercorale et dans la stase urinaire, par trouble du péristaltisme de l'intestin et des uretères. Cette atonie des

voies excrétrices urinaires semble liée, non à une compression mécanique, puisqu'elle s'observe dès le début de la grossesse, mais plutôt à une paralysie des uretères par les hormones gravidiques (de Beaufond).

Des fermentations ou putréfactions intestinales (autres causes endogènes) pourront intervenir en exaltant la pathogénicité des microbes intestinaux par exagération de la réaction du milieu, par production d'acides (fermentation) ou de bases (putréfaction). La colibacillose est alors sous la dépendance directe de la colite droite ou gauche qui est à l'origine (3).

La colite droite est le plus souvent à l'origine des colibacilloses. Ceci est en contradiction avec ce qui est avancé par de nombreux auteurs, mais conforme à l'expérimentation que nous avons rapportée dans un chapitre précédent. Le rôle de l'acidose dans les infections a d'ailleurs été bien mis en évidence par Charles Richet père, dans son *Traité de Physiologie*. Nous y lisons, en effet : « Une propriété gravement atteinte par la diminution de son alcalinité, c'est le pouvoir bactéricide du sang. Chardin et Roger admettent que si le surmenage accélère et favorise le développement des maladies infectieuses, c'est parce qu'il accroît la proportion d'acide lactique contenue dans le sang. *In vitro*, on voit le pouvoir bactéricide du sang augmenter si on l'alcalinise légèrement, diminuer si on ajoute une petite quantité d'acide. Dans le cours d'une maladie infectieuse, le sang devient de moins en moins alcalin quand la maladie s'aggrave et il y a une sorte de parallélisme entre la gravité de l'évolution morbide et la diminution de l'alcalinité normale. »

Or, l'acidose de la femme enceinte se trouve le plus souvent exagérée chez les colibacillaires. De ce fait, elle favorise l'éclosion de polynévrites gravidiques.

Déjà, Henri Vignes avait très justement insisté sur l'influence de l'avitaminose B dans l'apparition des névralgies lombaires et des troubles polynévritiques de la grossesse (11). Nous avons constaté, avec Courtois, que deux variétés de troubles (sensitifs et moteurs) se trouvent fréquemment améliorés par ingestion de levure de bière et par injections de vitamine B₁ :

Type sensitif : les névralgies sont bénignes et localisées aux nerfs des lombes et du bas-ventre, aux nerfs obturateurs et aux nerfs des cuisses et s'accompagnent fréquemment de parésie généralisées. Le prurit n'est pas rare.

Type moteur: les femmes ne souffrent pas, mais ont la sensation que leurs membres se déroberaient par trouble de la statique.

Il arrive, d'autre part, que les colibacilloses gravidiques restent rebelles à tout traitement, ainsi que nous l'avons constaté avec Courtois et Longuet, tant qu'il n'a pas été ajouté de vitamines B, sous forme de levure de bière, à leur ration (7 et 9).

On voit que le déséquilibre endocrinien aboutissant à des perturbations importantes du métabolisme organique, peut devenir une cause de déséquilibre nutritif, plus complexe, sans doute, mais comparable cependant aux déséquilibres organiques que nous venons d'étudier. Dans l'un et l'autre cas, les produits du métabolisme intermédiaire, témoins d'une mauvaise combustion, et l'acidose jouent un rôle de premier plan et entraînent un véritable gaspillage, si ce n'est une inutilisation totale des vitamines B.

D'autres déséquilibres endocriniens (spécialement parathyroïdien et thyroïdien) peuvent d'ailleurs conduire à la production de déséquilibres minéraux aboutissant à des ostéopathies diverses (8).

En clinique humaine, quand un déséquilibre nutritif est lent à s'installer et se montre durable, c'est, presque toujours, un déséquilibre endocrinien (dysendocrinie) qui est à l'origine. Expérimentalement, dans l'étude des déséquilibres alimentaires, c'est, au contraire, le déséquilibre nutritif qui est à l'origine du déséquilibre endocrinien.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **A. Brindeau et Théodoridès** : « Des anémies au cours de la grossesse », Paris, 1934.
- (2) **J. Courtois et R. Lecoq** : Evolution, prophylaxie et traitement des infections. III. Colibacilloses obstétricales et infections puerpérales. Vue générale et statistique. « Rev. Pathol. comp. et Hyg. gén. », 1934, **34**, p. 1260.
- (3) **J. Courtois et R. Lecoq** : Evolution, prophylaxie et traitement des infections. V. Le traitement diététique, pharmacologique et biologique raisonné des colibacilloses obstétricales. « Rev. Pathol. comp. et Hyg. gén. », 1934, **34**, p. 1626.
- (4) **J. Courtois et R. Lecoq** : Evolution, prophylaxie et traitement des infections. VIII. Rôle du terrain et des microbes dans les infections puerpérales. « Rev. Pathol. comp. et Hyg. gén. », 1935, **35**, p. 1144.
- (5) **J. Courtois et R. Lecoq** : Toxémies gravidiques et néphrites. « La Gynécologie », 1935, **34**, p. 665.
- (6) **J. Courtois et R. Lecoq** : La maladie obstétricale. « La Gynécologie », 1936, **35**, p. 591.
- (7) **J. Courtois, A. Longuet et R. Lecoq** : Rôle du terrain et des avitaminoses dans les colibacilloses gravidiques. « La Gynécologie », 1936, **35**, p. 216.
- (8) **J. A. Lièvre** : « L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques ». Paris, 193.
- (9) **A. Longuet** : Acidose, avitaminoses et colibacilloses au cours de la gestation. « Thèse Doct. Méd. » Paris, 1936.
- (10) **H. Pierre-Klotz** : La polynévrite alcoolique. Etude pathogénique et thérapeutique. « Thèse Doct. Méd. », Paris, 1937.
- (11) **H. Vignes** : Biologie de la grossesse. Avitaminoses chez la femme enceinte. « Rev. crit. Pathol. Thérap. », 1935, **4**, p. 547 et 1936, **5**, p. 1.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La présence de toutes les vitamines dans une ration, en proportions normalement satisfaisantes, ne peut empêcher le déséquilibre alimentaire de se manifester. Ces manifestations peuvent revêtir des formes très comparables aux avitaminoses : poly-névrite et scorbut notamment.

Le déséquilibre alimentaire peut porter sur la fraction minérale comme sur la fraction organique des aliments ingérés.

Le déséquilibre calcium-phosphore conditionne, chez le rat, la production du rachitisme expérimental. Toutes les sources de phosphore ne sont cependant pas également aptes à rétablir l'équilibre; seul, le groupe P_2O_5 paraît jouir de propriétés anti-rachitiques. Certains métaux et certains carbonates métalliques entravent ou inhibent cette action. L'iode et les dérivés iodés, minéraux et organiques, peuvent substituer leur action à celle du phosphore déficient.

Le déséquilibre calcium-phosphore entraîne, chez le cobaye, l'apparition d'un syndrome ostéo-dystrophique comparable au scorbut, malgré l'administration quotidienne, à l'animal, de jus de citron.

Des modifications analogues de régime produisant des modifications humorales du même ordre peuvent donc aboutir, chez des animaux différents, à des manifestations aussi distinctes que le rachitisme et le scorbut. Le rôle du terrain propre à chaque espèce apparaît ainsi considérable.

Le déséquilibre sodium-calcium peut amener l'apparition de crises tétaniques chez le rat préalablement soumis à un régime rachitigène.

Les déséquilibres alimentaires minéraux, producteurs de rachitisme, de scorbut et de tétanie, semblent évoluer sur terrain alcalosique.

Les polynévrites obtenues, chez le pigeon, par exagération du taux de chlorure de sodium ou de sulfate de sodium dans la ration se rapprochent étroitement des déséquilibres alimentaires organiques.

Certaines substances, auxquelles Mouriquand donne le nom de diéto-toxiques, exagèrent le métabolisme de base des sujets qui les absorbent et favorisent l'apparition du scorbut, chez le cobaye, et de troubles d'hypervitaminose A, chez le rat, quand les régimes qu'ils reçoivent sont, par ailleurs, manifestement déséquilibrés par insuffisance de vitamines B et de cellulose.

Des déséquilibres organiques glucidiques, protidiques et lipidiques, mieux définis, peuvent être produits, chez le pigeon et chez le rat, par substitution de « substances dites de déséquilibre » à des « substances dites d'équilibre » dans des régimes normalement constitués. Ces substances agissent comme des toxiques « conditionnels ».

Parmi les glucides générateurs de déséquilibre alimentaire se rangent : le galactose, le lactose, le lévulose, la mannite, la sorbite, la manne et la gomme du Sénégal. Introduits en forte proportion dans le régime du pigeon, ils deviennent plus ou moins rapidement cause de crises polynévritiques, malgré l'adjonction de doses relativement élevées de vitamines B. Inversement, ces glucides peuvent, en proportions plus faibles, entrer dans la constitution de régimes satisfaisants pour le pigeon.

La cataracte expérimentale est très simplement obtenue, chez le rat, par introduction dans son régime d'une forte proportion de lactose.

Des déséquilibres protidiques peuvent être provoqués chez le pigeon au moyen de la peptone d'ovalbumine et de la peptone de muscle. Les modifications humorales observées à la suite d'ingestion de peptone de muscle sont assez comparables à celles qui s'observent après ingestion de chlorure de sodium. Déséquilibre protidique et déséquilibre sodique semblent ainsi très voisins. D'ailleurs, le déséquilibre sodique renforce le déséquilibre protidique et accélère ses manifestations.

L'huile de ricin est également une cause de déséquilibre alimentaire ; celui-ci ne peut être attribué à une inhibition de la résor-

ption intestinale et se manifeste, chez le pigeon, ainsi que les déséquilibres glucidiques et protidiques, par la production de crises polynévritiques.

Protides et lipides de déséquilibre peuvent cependant, en proportions déterminées, intervenir dans la constitution de régimes satisfaisants pour le pigeon.

Les déséquilibres alimentaires organiques paraissent dus à une perturbation des combustions organiques, entraînant une intoxication de l'organisme par les produits du métabolisme intermédiaire agissant sur un terrain acidotique et amenant une exagération du besoin de vitamines B se traduisant par des manifestations nerveuses (polynévrites).

Une trop grande rapidité d'assimilation intestinale peut être à l'origine d'un déséquilibre alimentaire ; notamment, l'ingestion de peptone de muscle, d'acides gras ou de savons entraîne une affluence anormale de substances insuffisamment dégradées vers le foie, vite débordé. Un déséquilibre comparable, sinon identique, peut être obtenu par ingestion de substances alimentaires très nutritives, trop concentrées, privées ou dépourvues d'éléments encombrants (substances de lest).

La prolifération intestinale d'une espèce microbienne (bacilles lactiques) aux dépens des autres espèces ou encore l'exaltation de l'une d'entre elles (colibacilles) à la faveur d'un milieu glucidique (dysmicrobies) peuvent aboutir à la production de substances intestinales acides qui deviennent ensuite, dans l'organisme, cause de déséquilibre nutritif.

Le déséquilibre nutritif peut également résulter d'une accumulation dans l'organisme de produits de la désintégration incomplète des glucides (acide lactique), des protides (urée, acide urique) ou des lipides (acide oxalique), ceux-ci pouvant provenir d'une ingestion intempestive de ces substances, de combustions organiques anormales dans les tissus (dysmétabolies), d'interventions chirurgicales ou de troubles endocriniens (dysendocrinies).

Les déséquilibres alimentaires ou nutritifs, producteurs de polynévrites, évoluent sur un terrain acidotique.

C'est spécialement pendant la gestation et l'accouchement

que les troubles endocriniens de la femme, aboutissant à des perturbations des combustions et à une imprégnation acide des tissus, causent des déséquilibres nutritifs, des névrites et des toxémies.

Une meilleure connaissance des déséquilibres minéraux et organiques permettra de rechercher les moyens de lutter contre eux ; leur complexité rendra, parfois, le problème difficile.

Vu, bon à imprimer :

Vu :

Le Président de la Thèse,

Le Doyen de la Faculté,

Émile PERROT.

Paul GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I. — Avitaminoses et déséquilibres	3
CHAPITRE II. — Déséquilibres alimentaires minéraux. A. Le déséquilibre calcium-phosphore, chez le rat	11
CHAPITRE III. — Déséquilibres alimentaires minéraux. B. Le déséquilibre calcium-phosphore chez le cobaye	28
CHAPITRE IV. — Déséquilibres alimentaires minéraux. C. Le déséquilibre sodium-calcium chez le rat et chez le pigeon	35
CHAPITRE V. — Déséquilibres alimentaires organiques. A. Les diéto-toxiques chez le cobaye et chez le rat	43
CHAPITRE VI. — Déséquilibres alimentaires organiques .B. Les déséquilibres glucidiques chez le pigeon et chez le rat	48
CHAPITRE VII. — Déséquilibres alimentaires organiques. C. Les déséquilibres protidiques chez le pigeon	66
CHAPITRE VIII. — Déséquilibres alimentaires organiques. D. Les déséquilibres lipidiques chez le pigeon	77
CHAPITRE IX. — Déséquilibres nutritifs. A. Les dysmicrobies intestinales	88
CHAPITRE X. — Déséquilibres nutritifs. B. Les dysmétabolies.	97
CHAPITRE XI. — Déséquilibres nutritifs. C. Les dysendocrinies	110
CONCLUSIONS	121

